AUS DEM LABORATORIUM DES HERRN PROF. DR. G. ROSENFELD
ZU BRESLAU.

CHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS WESEN DER ALKOHOLTOLERANZ.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN UND CHIRURGIE

EINER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
KGL. UNIVERSITÄT ZU BRESLAU

VORGELEGT VON

JOSEF PRINGSHEIM,
AUS BRESLAU,
MEDIZINALPRAKTIKANT.

VERLAGSBUCHHANDLUNG JULIUS SPRINGER IN BERLIN
1908.

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Breslau.

Referent: Professor Dr. **Filehne.**

Bonhoeffer, Dekan.

Die Tatsache, daß man gegen viele Gifte einen mehr oder minder hohen Grad von Giftfestigkeit erreichen kann, ist seit langem allgemein bekannt. Es betrifft dies sowohl komplizierte, in ihrer chemischen Struktur noch nicht aufgeklärte Gifte, als auch einfach gebaute und chemisch wohl charakterisierte. Während nun die Immunität gegen viele der chemisch nicht definierten, insbesondere bakteriellen Gifte in der Bildung spezifischer Antitoxine ihre Erklärung gefunden hat, sind wir über die Ursachen der Gewöhnung an die einfachen, in ihrer Struktur genau bekannten Gifte nur mangelhaft unterrichtet.

Die Gewöhnung an diese kann auf zwei ganz verschiedenen Wegen zustande kommen. Erstens kann es sich um eine irgendwie erzeugte geringere Empfindlichkeit des Organismus, eine vermehrte Resistenz desselben gegen die Wirkung des Giftes handeln; derart, daß, während eine bestimmte Dosis zunächst eine starke Schädigung des Organismus bewirkt, im Laufe der Gewöhnung dieselbe Giftgabe das Gewebe immer weniger alteriert. Hierbei müßte es sich um eine bisher nicht näher bekannte Änderung in der Leistung der Organe handeln, deren exakter Nachweis sich außerordentlich schwierig gestalten würde.

Die zweite Möglichkeit ist die, daß der Organismus durch

die Gewöhnung die Fähigkeit erlangt, sich des Giftes, resp. des giftigen Anteils in demselben in irgend einer Weise rascher zu entledigen. Es kann sich dabei um eine einfache Elimination des Giftes aus dem Körper handeln, oder um eine Beseitigung der Giftwirkung durch völlige Zerstörung des Giftes oder um die Überführung in ungiftige Substanzen, also immer um Vorgänge, denen sich im Gegensatz zu der ersterwähnten Möglichkeit auf chemischem Wege näher treten läßt.

Daher sehen wir auch, daß die wenigen Autoren, die sich mit den Ursachen der Gewöhnung an chemisch einfache Gifte experimentell beschäftigt haben, nur auf diesen Modus der Entgiftung ihr Augenmerk richteten.[1])

Nur ein Teil der Gifte, an die überhaupt eine Gewöhnung möglich ist, ist Gegenstand experimenteller Arbeiten geworden. Naturgemäß sind es diejenigen Gifte, deren chronischer Mißbrauch beim Menschen vorkommt und von praktischer Bedeutung ist, also besonders Arsenik, Alkohol und eine Anzahl Alkaloide, an deren Spitze das Morphin steht. Am eingehendsten ist die Frage der Gewöhnung am Arsenik studiert. Es hat dies seinen Grund offenbar darin, daß es leicht gelingt, Tiere an große, sonst sicher letale Dosen Arsenik zu gewöhnen. Über das Schicksal des Arseniks im Organismus von Arsenikessern liegen Angaben von Schäfer, Craig-Madagan, E. und H. Buchner und Knapp[2]) vor, aus denen sich im wesentlichen ergibt, daß im Harn von Arsenikessern nur Spuren von Arsenik zu finden sind.

Auf Grund von Tierexperimenten kam Hausmann[3]) zu folgenden Ergebnissen: Während beim nichtgewöhnten Tiere die Arsenikausscheidung fast quantitativ durch den Kot erfolgt, werden nach zwölfmonatlicher Gewöhnung nur noch 30% durch denselben ausgeschieden, ohne daß die Elimination durch den Harn wesentliche Veränderungen erfahren hat. „Wir müssen daher

---

[1]) Nur Lewin (Lehrbuch der Toxikologie. Wien u. Leipzig 1885.) nimmt vom Alkohol an, daß die Gewebszellen unter seiner wiederholten Einwirkung widerstandsfähiger gegen ihn werden.

[2]) Zitiert nach W. Hausmann, Die Gewöhnung an Gifte. Ergeb. d. Physiol. 6, Teil 1, 58ff., 1907.

[3]) Hausmann, Zur Kenntnis der Arsengewöhnung. Pflügers Archiv 113, 1906.

annehmen, daß bei lange fortgesetzter Darreichung von Arsen in Substanz sich die Ausscheidung des Arseniks ändert. Jedenfalls muß an die Möglichkeit gedacht werden, daß der Arsenik später in gepaarter, mit den gewöhnlichen Methoden nicht mehr nachweisbarer Form ausgeschieden werden könnte.“ Heffter[1]) kommt zu analogen Resultaten.

Eine hiervon abweichende Anschauung hat auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen Cloëtta[2]). Cloëtta fand, daß die Ausscheidung des Arseniks vor und nach der Gewöhnung quantitativ durch den Kot erfolgt, und daß die im Harn enthaltene von Anfang an geringe Menge Arsenik im Laufe der Gewöhnung stark abnimmt. Es käme danach immer weniger Arsenik in den Kreislauf, so daß es sich bei der Arsengewöhnung um eine Resorptionsimmunität handeln würde.

Nach Selmi[3]) sollen im Hundeharn nach Verfütterung von Arsen flüchtige, arsenhaltige Basen auftreten, eine Angabe, die Heffter[4]) jedoch nicht bestätigen konnte. Aus all diesen verschiedenen Ergebnissen und Theorien geht hervor, daß es eine allgemein anerkannte Erklärung für die Gewöhnung an Arsen nicht gibt.

Von Alkaloiden gibt es eine Anzahl, an die eine Gewöhnung möglich ist. Diese Eigenschaft ist beim Morphin am bekanntesten und am meisten studiert. Die experimentellen Arbeiten darüber rühren von Faust[5]) her. Er fand folgendes: Bei der akuten Vergiftung werden von dem gegebenen Morphin ca. 70 % durch den Kot, der für die Ausscheidung allein in Betracht kommt, unverändert ausgeschieden. Im Laufe der

---

[1]) Heffter, Studien über das Verhalten des Arsens im Körper. Arch. intern. de pharm. et de thérapie **15**, 399, 1905. Zitiert nach Hausmann, Die Gewöhnung an Gifte. Ergeb. d. Physiol. **6**, Teil 1, 60, 1907. — Über die Gewöhnung an Arsen. Ergeb. d. Physiol. **2**, Teil 1, 95, 1903.

[2]) Cloëtta, Über die Ursachen der Angewöhnung an Arsen. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **54**, 196, 1906.

[3]) Selmi, Chem. Toxikologie des Arseniks. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **14**, 128, 1881.

[4]) Heffter, s. Anm. 1.

[5]) Edwin Faust, Über die Ursachen der Gewöhnung an Morphin. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **44**, 1900.

Gewöhnung sinkt die durch den Kot eliminierte Morphinmenge immer mehr, um schließlich völlig zu verschwinden. Faust folgert hieraus, daß die Morphingewöhnung auf der Fähigkeit des Organismus beruht, das Gift in erhöhtem Maße zu zerstören. Bei der Oxalsäure, einem Gifte, demgegenüber eine Gewöhnung nicht zustande kommt, fand Faust in einem unter denselben Bedingungen angestellten Versuche, daß nach dem — vergeblichen — Versuche zur Gewöhnung ebenso wie vor demselben 90 bis 95 % des Giftes unverändert durch den Harn ausgeschieden würden.

Eine Gewöhnung an Derivate des Morphins, wie Dionin, Heroin und Codein kommt in irgendwie erheblichem Grade nicht zustande. Für Codein hat dies Bouma[1]) auch im Tierexperimente gezeigt und dabei nachgewiesen, daß sich die Ausscheidungsverhältnisse des Codeins genau so gestalten, wie es Faust von der Oxalsäure gezeigt hat.

L. Fränkel[2]) hat erfolgreiche Versuche über die Gewöhnung von Hunden an Haschisch resp. an Cannabinol, das wirksame Prinzip von Cannabis indica, angestellt, ohne aber der Frage nach der Ursache der Gewöhnung näher zu treten.

Dasselbe gilt von den Arbeiten von v. Anrep[3]) und E. Stark[4]) über die Gewöhnung von Hunden an Atropin. Dagegen stellte Wiechowski[5]) fest, daß an Atropin nicht gewöhnte Hunde von dem verabreichten Gifte ca. 33 % durch den Harn ausscheiden. Eine Analogie mit dem Verhalten des Morphins, wie es die Untersuchungen von Faust ergeben haben, scheint also ausgeschlossen zu sein. Mit Cocaïn und Nikotin konnte im Tierexperimente keine Gewöhnung erzielt werden,

---

[1]) Bouma, Über Gewöhnungsversuche mit Codeïn. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **50**, 353, 1903.

[2]) S. Fränkel, Chemie u. Pharmakologie des Haschisch. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **49**, 266, 1903.

[3]) v. Anrep, Über chronische Atropingewöhnung. Pflügers Arch. **21**, 185, 1880.

[4]) E. Stark, Untersuchungen über die Gewöhnung des tierischen Organismus an Gifte. Inaug.-Dissert. Erlangen 1887. Zitiert nach Hausmann, Die Gewöhnung an Gifte. Ergebn. d. Physiol. **6**, Teil 1, 60, 1907.

[5]) Wiechowski, Über das Schicksal des Cocains und Atropins im Tierkörper. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **46**, 155, 1901.

wie die Arbeiten von P. Ehrlich[1]), Wiechowski[2]), Vas[3]) und von Adler und Hensel[4]) lehren.

Experimentelle Untersuchungen über die Gewöhnung an die Narkotika der Fettreihe, besonders Chloroform und Äther, liegen nicht vor.

Die weitaus größte praktische Bedeutung von den Substanzen, an die eine Gewöhnung möglich ist, hat der Alkohol. Nichtsdestoweniger existieren nur wenige Arbeiten, die sich mit der experimentellen Erzeugung der Gewöhnung an Alkohol und deren Erklärung beschäftigen. Es liegt dies wohl daran, daß man nur schwer im Tierexperimente eine Gewöhnung an Alkohol erzielen kann. Eine Gewöhnung an sicher letale Dosen, wie sie beim Menschen nach jahrzehntelangem Alkoholmißbrauch vorkommt[5]), ist beim Tier nicht zu erzeugen, sondern man kann nur eine „funktionelle“[6]) Gewöhnung erreichen, d. h. die nach dem Genuß des Giftes sich einstellenden Symptome fallen nach längerem Gebrauch derselben Giftgabe entweder ganz fort oder doch wesentlich schwächer aus.

R. O. Neumann[7]) fand in einem an sich selbst angestellten Stoffwechselversuche, bei dem er nach einer Vorperiode mit ausreichender Kost einen Teil des Fettes dieser Nahrung durch isodyname Mengen von Alkohol ersetzte, daß zunächst die Stickstoffausscheidung gegenüber der Vorperiode anstieg, um allmählich wieder abzunehmen; erst vom vierten Tage ab trat die stickstoffsparende Wirkung des Alkohols in die Erscheinung. Neumann erklärt diese Tatsache folgendermaßen: „Der Alkohol

---

[1]) P. Ehrlich, Konstitution, Verteilung und Wirkung chemischer Körper. Studien in der Coceinreihe 71, Leipzig 1893.

[2]) Wiechowski, s. S. 6, Anm. 5.

[3]) Vas, Zur Kenntnis der chronischen Nikotin- und Alkoholvergiftung. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **33**, 141, 1894.

[4]) Adler u. Hensel, Über intravenöse Nikotineinspritzungen und deren Einwirkungen auf die Kaninchenaorta. Deutsche med. Wochenschr. **32**, 1826, 1906.

[5]) Siemerling (Charité-Annalen 1891) berichtet von Potatoren, die täglich 10 bis 12 ccm Alkohol pro Kilo Körpergewicht zu sich nahmen, ohne zu erkranken.

[6]) Hausmann, Die Gewöhnung an Gifte. Ergebn. d. Physiol. **6**, Teil 1, 1907.

[7]) R. O. Neumann, Die Bedeutung des Alkohols als Nahrungsmittel. Arch. f. Hygiene **36**, 1ff., 1899.

wirkt anfangs in einem nicht daran gewöhnten Körper als Protoplasmagift, d. h. er erzeugt einen vermehrten Zerfall von Körpereiweiß. Sobald aber der Organismus daran gewöhnt ist, hört der nachteilige Einfluß auf, und der Stoffwechsel verläuft normal; da nun der Alkohol wirklich wie ein anderes Nährmittel im Organismus verbrennt, so muß er auch, da ja seine ungünstigen Eigenschaften jetzt in Wegfall kommen, auf den Stoffwechsel günstig einwirken.“[1]) Neumann schildert darauf, wie die subjektiven Erscheinungen der Berauschtheit, die am Anfang des Versuches sehr ausgesprochen waren, allmählich nachließen und vom fünften Tage an vollständig wegfielen. „Man sieht, wie schnell der Organismus sich an den Alkohol gewöhnt, und gleichzeitig auch, wie die Gewöhnung Hand in Hand mit der Stickstoffausfuhr geht. Je weniger Beschwerden der Genuß von Alkohol verursacht, desto geringer wird die Stickstoffausfuhr.“[2])

A. Durig[3]) hat den Einfluß des Alkohols auf die Steigarbeit des Menschen in einer Reihe von Selbstversuchen untersucht. Nach dem Genusse von Alkohol konnte er eine Verringerung der Leistung bei einer Steigerung des Energieverbrauches konstatieren. Bei fortgesetztem Alkoholgenusse war eine Abnahme der Giftwirkung des Alkohols zu erkennen, die sich in einem Ansteigen der Leistung und einer Abnahme des Energieverbrauches zeigte. Ein geringes Ansteigen der Alkoholgabe ließ zwar die vorher erreichte Gewöhnung noch erkennen, führte aber von neuem zu einem Absinken der Leistung bei Erhöhung des Verbrauches. Die Gewöhnung würde also nach Durig in einer besseren d. h. zweckmäßigeren Ausnutzung der Energiemengen beruhen, die durch die Verbrennung des Alkohols erzeugt werden.

Rosenfeld[4]) hat die Vermutung geäußert, daß die Gewöhnung an Alkohol auf einer schnelleren Oxydation des Alkohols beruhe.

---

[1]) R. O. Neumann, Die Bedeutung des Alkohols als Nahrungsmittel. Arch. f. Hygiene **36**, 31.

[2]) Ebendaselbst S. 33.

[3]) A. Durig, Beiträge zur Physiologie des Menschen im Hochgebirge. III. Mitteilung. Über den Einfluß des Alkohols auf die Steigarbeit. Pflügers Archiv **113**, 341, 1906.

[4]) Rosenfeld, Einfluß des Alkohols auf den Organismus, Wiesbaden 1901, S. 108.

In neuester Zeit hat Reid Hunt[1]) diese Vermutung durch folgende Beobachtung gestützt: er fand, daß mit Alkohol vorbehandelte Tiere gegen Metylcyanid (Acetonitril) CH_3CN weit empfindlicher sind als Tiere, die keinen Alkohol erhalten haben. Er nimmt nun an, daß die alkoholgewöhnten Tiere durch die Gewöhnung die Fähigkeit erlangen, die Alkylgruppe schneller zu verbrennen, so daß bei der Methylcyanidvergiftung die Cyangruppe, die eigentliche Giftträgerin, schneller frei wird.

Wenn man nun die Frage aufwirft, in welcher Hinsicht das Verhalten des Alkohols im Organismus des nicht gewöhnten und des an Alkohol gewöhnten Tieres voneinander abweichen kann, so sind nach den oben geschilderten Untersuchungen über die Gewöhnung an andere Gifte und nach den Erfahrungen über die Schutzmittel des Organismus gegen Gifte im allgemeinen folgende Möglichkeiten gegeben.

1. Der Alkohol kann in vermehrtem Maße als solcher ausgeschieden sein.

2. Der mit dem Harn ausgeschiedene Alkohol kann zu einem größeren Teile in gepaarter Form ausgeschieden werden.

3. Der Alkohol kann schneller oxydiert werden.

4. Der Alkohol kann durch Antitoxinbildung entgiftet werden.

Die letzte Möglichkeit der Antitoxinimmunität habe ich bei meinen Versuchen trotz einer positiven Angabe, die über diesen Punkt vorliegt[2]), nicht berücksichtigt, auf der Ehrlichschen Anschauung[3]) fußend, „daß die Fähigkeit der Antitoxinbildung keinem der chemisch definierten Gifte zukommt.“[4]) Die übrigen drei Punkte sind der Reihe nach geprüft worden.

---

[1]) Reid Hunt, Studies in experimental Alcoolism. Public Health- and Marine Service of the United States. Hygienic laboratory. Bulletin 33. Washington 1907.

[2]) Marmaldi, Immunisation gegen Äthylalkohol. Giornale intern. delle Scienze med. 1898. Referat in Malys Jahresberichten 29, 936.

[3]) P. Ehrlich, Leukämie, Wien 1891, S. 167.

[4]) Rosenfeld hat, ausgehend von der Vermutung, daß die Giftwirkung des Alkohols auf das Gehirn in einer Art Seitenkettenbindung bestehen und durch Vermehrung der toxophoren Seitenketten verringert werden könnte, ähnlich wie es vom Strychnin bewiesen ist, Tieren zu der mehr als tödlichen Dosis Alkohol reichlich Gehirnmasse injiziert — aber ohne Erfolg. Einfluß des Alkohols auf den Organismus S. 30.

Die Untersuchungen wurden nur mit per os gegebenen Alkohol angestellt. Es ist sehr wohl möglich, daß man durch Beibringung des Alkohols auf anderem Wege, z. B. subcutan oder intravenös oder per inhalationem gar keine Immunisierung erreicht, oder daß man einen ganz andern Modus der Gewöhnung als bei der Applikation per os findet, wie wir es vom Arsen wissen.[1]) Ein Tier, welches an die mehrfach tödliche Dosis Arsen per os gewöhnt ist, stirbt, wenn man ihm eine die einfach tödliche Dosis nur etwas übersteigende Menge subcutan injiziert.

Über die quantitative Bestimmung des Alkohols in tierischen Geweben und Sekreten.

Bevor ich mich mit der eigentlichen Aufgabe beschäftigen konnte, hatte ich der Frage nach einer brauchbaren Methode zur quantitativen Alkoholbestimmung in tierischen Organen, Exkreten usw. näher zu treten. Es ist klar — und darin stimmen alle diejenigen, welche derartige Untersuchungen gemacht haben, überein —, daß man aus dem organischen Substrat den Alkohol durch Destillation isolieren muß.

Zweckmäßig geschieht dies bei nicht zu hoher Temperatur, d. h. unter Luftdruckerniedrigung, damit sich nicht aus den organischen Körpern in der Hitze durch Zersetzung flüchtige Stoffe bilden, die in das Destillat übergehend, die Alkoholbestimmung stören könnten. Um so mehr Schwierigkeiten macht die Wahl einer geeigneten Methode zur Bestimmung des Alkohols in der so gewonnenen wässerigen Lösung, welche alle mit dem Wasserdampf flüchtigen Körper aus dem organischen Substrat enthält. Es sind eine große Anzahl Methoden ausgearbeitet und empfohlen worden, und fast jeder Autor, der zu seinen Untersuchungen eine derartige Methode brauchte, hat eine andere angewendet.

Bei der Aufzählung der Methoden zur quantitativen Bestimmung des Alkohols übergehe ich den größten Teil der in der Technik üblichen, da diese nur für höhere Konzentrationen

---

[1]) Cloëtta, Über die Ursachen der Angewöhnung an Arsen. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. 54, 196, 1906.

brauchbar sind und die für biologische Versuche erforderliche Genauigkeit auch nicht annähernd besitzen.

Die älteste hier in Betracht kommende Methode war die von A. Béchamp[1]) zu seinen Versuchen in den Jahren 1858 bis 1873 angewandte. Sie bestand in der Oxydation des Alkohols zu Essigsäure, welche in ihr Na-Salz übergeführt und quantitativ bestimmt wurde.

Subbotin[2]) bestimmte den Alkohol teils durch Oxydation zu Essigsäure und Titration derselben mit Natronlauge, teils durch quantitative Bestimmung des vom Alkohol bei der Liebenschen Reaktion gebildeten Jodoforms. Die Zulässigkeit der letzteren Methode wurde von verschiedener Seite bestritten. Nach Rajewsky[3]) und Albertoni[4]) fällt die Jodoformprobe im Destillat normaler tierischer Organe stets stark positiv aus, und die Menge des gebildeten Jodoforms ist im wesentlichen nur von der Größe des verwendeten Organstückes abhängig. Dasselbe wies Lieben[5]) vom Urin nach. Salkowski weist darauf hin, daß die Jodoformreaktion eine ganz allgemeine Reaktion auf oxydierbare Körper ist und nicht bloß dem Alkohol, sondern auch dem Aldehyd, Aceton und vielen andern organischen Körpern in gleicher Weise zukommt.

Binz[6]) und Heubach[7]) benutzen das Geißlersche Vapori-

---

[1]) A. Béchamp, Sur la fermentation de l'urine normale et les organismes divers, qui sont capables de la provoquer. Compt. rend. de l'académie **61**, 374, 1858.

Sur la fermentation alcoolique et acétique spontanée du foie et sur l'alcool physiologique de l'urine humaine. Ibidem **75**, 1830, 1872.

Sur l'alcool et l'acide acétique normaux du lait comme produits de la fonction des mycrocymas. Ibidem **76**, 836, 1873.

[2]) Subbotin, Über die physiologische Bedeutung des Alkohols im tierischen Organismus. Zeitschr. f. Biol. **7**, 1871.

[3]) Rajewsky, Über das Vorkommen von Alkohol im Organismus. Pflügers Archiv **11**, 1875.

[4]) Albertoni, Über Bildung und Vorkommen von Alkohol und Aldehyd im Organismus. Ann. de chim. e farmac. 4 sér. **6**, 250ff. Zitiert bei Landsberg, Über den Alkoholgehalt tierischer Organe. Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, Heft 6, 1904.

[5]) Lieben, Alkohol geht in den Harn über. Ann. f. Chem. u. Pharm. **7**, 236, 1870.

[6]) Binz, Die Ausscheidung des Weingeistes durch Nieren und Lungen. Arch. f. experim. Pathol. **6**.

[7]) Heubach, Quantitative Bestimmung des Alkohols im Harn. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **8**.

meter, welches die Expansionskraft der wässerigen Alkohollösung bestimmt. Es ist aber nach einer späteren Publikation Bodländers[1]) nur bis zu einer Konzentration von 0,05 % herab verwendbar und jedenfalls für feinere Bestimmungen zu ungenau.

Bodländer[1]) benutzte daher neben demselben zur Bestimmung kleiner Alkoholmengen eine Kaliumbichromatmethode, die später auch Straßmann[2]) bei seinen Untersuchungen anwendete. Bei dieser Methode wird der Alkohol durch eine Lösung von Kaliumbichromat in konzentrierter Schwefelsäure — nach Bodländers Vorschrift 1 g $K_2Cr_2O_7$ auf 300 ccm H_2SO_4 — oxydiert, wobei diese sich unter Bildung von Chromsesquioxyd mehr oder weniger grün färbt. Die Intensität der Färbung wird dann mit Teströhrchen, in denen verschieden große Alkoholmengen, mit derselben Kaliumbichromatlösung versetzt, sich befinden, verglichen. Diese Methode ist sehr empfindlich, leidet aber daran, daß nur kleinste Alkoholmengen mit ihr bestimmt werden können, weil bei größeren zu viel von dem Reagens gebraucht werden müßte. Zur Bestimmung von 0,1 g Alkohol, ein Fall, der bei meinen Analysen oft vorkommt, würde man mindestens 250 ccm Kaliumbichromatlösung brauchen. Bodländer hat diese Schwierigkeit eben dadurch umgangen, daß er zur Bestimmung größerer Alkoholmengen das Vaporimeter anwendete.

Benedict und Norris[3]) haben die Bodländersche Methode etwas modifiziert.

Eine neue kolorimetrische Kaliumbichromatmethode wurde von Nicloux[4]) auf Veranlassung von Gréhant ausgearbeitet. Sie beruht auf folgendem Prinzip. Setzt man zu einer sehr verdünnten ($^1/_{500}$ bis $^1/_{3000}$) Alkohollösung eine Lösung von Kaliumbichromat (20 g auf 1000 ccm Wasser) und eine bestimmte Menge konz. Schwefelsäure zu, so ist die Flüssigkeit,

---

[1]) Bodländer, Die Ausscheidung aufgenommenen Weingeistes durch den Körper. Pflügers Archiv **32**, 1883.

[2]) Straßmann, Untersuchung über den Nährwert und die Ausscheidung des Alkohols. Pflügers Archiv **49**, 1891.

[3]) Benedict u. Norris, Bestimmung kleiner Mengen Alkohol. Journ. of Americ. Chem. Society **20**, 293. Referat im Chem. Zentralblatt **1898**, Teil 1, S. 1069.

[4]) M. Nicloux, Recherches expérim. sur l'élimination de l'alcool dans l'organisme. I Vol. Paris 1906; und Annales chim. appl. **1**, 445.

solange die Chromlösung noch nicht im Überschuß ist, grünblau gefärbt; sobald dies aber in ganz geringem Maße statthat, schlägt die Farbe ins Gelbgrüne um. Wenn man in Vorversuchen festgestellt hat, wieviel Chromlösung zu verschiedenen Alkoholmengen zugesetzt werden muß, um den Umschlag zu bewirken, so kann man eine beliebige Alkoholmenge aus der Menge der verbrauchten Chromlösung berechnen.

Bordas und Raczkowsky[1]) haben diese Methode etwas modifiziert.

Das Niclouxsche Verfahren wurde mehrfach nachgeprüft und teils anerkannt, teils angegriffen. Maignon[2]) empfiehlt es; Landsberg[3]) und andere fanden, daß die Endreaktion etwas früher eintritt, als Nicloux angegeben hatte, daß aber das Verfahren sonst brauchbar sei. Pezzi-Escot[4]) weist die Methode vollständig zurück, da sie keine übereinstimmenden Werte ergebe. Nicloux[5]) führt alle ungünstigen Resultate mit seiner Methode auf nicht genaues Einhalten seiner Vorschriften zurück.

Cotte[6]), welcher ebenfalls das Niclouxsche Verfahren als ungenau verwirft, empfiehlt das Verfahren von Reischauer in einer von ihm selbst angegebenen Modifikation. Dieses ist im Gegensatz zu den anderen bisher besprochenen Methoden eine Titrierung mit genauer Endreaktion. Es beruht im wesentlichen darauf, daß die wässerige Alkohollösung mit einem Überschuß von Kaliumbichromat versetzt und dieser mit allmählich zugesetzter Ferro-

---

[1]) Bordas u. Raczkowsky, Nouveau procédé de dosage de la glycérine. Compt. rend. **123**, 1071.

[2]) Maignon, Sur la présence normale de l'alcool et de l'acétone dans les tissus et liquides de l'organisme. Compt. rend. **140**, 1063.

[3]) Landsberg, Über den Alkoholgehalt tierischer Organe. Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, Heft 6, 1904.

[4]) Pozzi-Escot, Die Bestimmung von Äthylalkohol nach der Methode Nicloux. Ann. Chim. Anal. Appl. **7**, 11 bis 12. — Zur Bestimmung des Alhohols nach Nicloux in sehr verdünnten Lösungen. Ibidem **9**, 126 bis 129. — Bestimmung des Alkohols in sehr verdünnten Lösungen. Ibidem **9**, 259.

[5]) Nicloux, Bemerkungen zu der Mitteilung des Herrn Landsberg: Über den Alkoholgehalt tierischer Organe. Zeitschr. f. physiol. Chem. **41**, 476, 1904. — Bestimmung des Alkohols nach dem Niclouxschen Verfahren. Ann. Chim. Anal. Appl. **9**, 214ff.

[6]) Cotte, Bestimmung des Alkohols. Rép. Pharm. [3] **9**, 438, Referat in der Chem.-Zeitg. **21**, 254.

ammoniumsulfatlösung zurücktitriert wird. Der Endpunkt wird durch Tüpfelprobe mit Ferricyankalium, welches mit den ersten überschüssigen Ferroionen unter Bildung von Berlinerblau reagiert, festgestellt.

Ähnlich verfuhren Atwater und Benedict[1]), die den Überschuß von Kaliumbichromat mit einem Überschuß von abgewogenem Ferroammoniumsulfat reduzierten und das überschüssige Eisen mit Kaliumpermanganat zurücktitrierten.

Argenson[2]) empfiehlt, den Alkohol zu Aldehyd zu oxydieren und in eine durch schweflige Säure entfärbte Fuchsinlösung zu leiten. Diese wird mehr oder weniger stark violett gefärbt. Als Testfarben dienen verschieden stark konzentrierte Lösungen von Kaliumpermanganat. Das Verfahren gibt nur bei außerordentlich stark verdünnten Alkohollösungen ($^1/_{200000}$—$^1/_{1000000}$) brauchbare Resultate.

Stritar[3]) wendete das von Zeisel und Fanto[4]) zur quantitativen Glycerinbestimmung in verdünnten Lösungen benutzte Jodidverfahren auch bei verdünnten Alkohollösungen an. Es beruht im wesentlichen darauf, daß die wässerige Alkohollösung mit Jodwasserstoff gekocht und das sich bildende Äthyljodid abdestilliert und in Silbernitratlösung aufgefangen wird. In dieser fällt das sich bildende Jodsilber aus, welches quantitativ mit der Wage bestimmt wird. Im einzelnen ist das Verfahren auch in der von Stritar[5]) später vereinfachten Form sehr kompliziert, so daß seine Verwendung für meine Untersuchungen, die viele Analysen an einem Tage verlangten, nicht empfehlenswert erschien.

---

[1]) Atwater und Benedict, Experiments on the metabolism of matter and energy in the human body. U. S. Departement of Agriculture Office of experiment stations. Washington Bulletin **69**, 1898.

[2]) Argenson, Über die Bestimmung von Alkohol in stark verdünnten Lösungen. Bull. Soc. Chim. Paris [3] **27**, 1000 ff. Referat im Chem. Zentralbl. **1902.**

[3]) Stritar, Über die Bestimmung kleiner Mengen Äthylalkohol. Zeitschr. f. physiol. Chem. **50**, 1906.

[4]) Zeisel und Fanto, Neues Verfahren zur Bestimmung des Glycerins. Zeitschr. f. landwirtschaftl. Versuchswesen in Österreich **4**, 977 und **5**, 729 ff., 1901—1902.

[5]) Stritar, Zur Methoxyl- und Glycerinbestimmung. Zeitschr. f. analyt. Chem. **42**, 579 ff.

Von allen diesen Methoden, von denen ich einen Teil selbst geprüft habe, erweisen sich die von Cotte und von Atwater und Benedict als die besten. Denn sie sind, auf Titrierung mit genauer Endreaktion beruhend, zuverlässiger als diejenigen, welche wie die Bodländersche auf Farbenvergleichung beruhen oder bei denen die Endreaktion ein relativ unscharfer Farbenumschlag ist, wie beim Niclouxschen Verfahren. Atwater und Benedikt bedienten sich des Ferroammoniumsulfates in Substanz, welches sie zu jeder Analyse abwogen, weil die Lösung des Eisensalzes sehr unbeständig ist. In der Tat zersetzen sich die wässerigen Lösungen außerordentlich schnell — schon nach einer Stunde haben sie ihren Titer merklich geändert; wenn man aber das Eisensalz in 5% Schwefelsäure löst, so hält sich sein Titer über eine Woche konstant. Da nun das Arbeiten mit titrierten Lösungen einfacher ist als mit abgewogener Substanz und im vorliegenden Falle auch ebenso zuverlässig, wenn nur der Titer immer nach einigen Tagen kontrolliert wird, so wählte ich für meine Untersuchungen das Cottesche Verfahren.

Die Ausführung der Analysen gestaltete sich im einzelnen folgendermaßen. Die tierischen Exkrete usw. wurden sofort nach der Entnahme, die Organe, resp. Gewebe, nachdem sie mit Schere und Wiegemesser möglichst schnell zu einem groben Brei zerkleinert waren, in einen Rundkolben getan, mit der gleichen Menge Wasser versetzt und auf dem Wasserbade unter Luftdruckerniedrigung bei einer Temperatur von 50 bis 55° C entsprechend einem Drucke von ca. 100 mm Hg mindestens ein Drittel des Gesamtvolumens abdestilliert.[1]) Die alkoholhaltigen Wasserdämpfe gingen durch einen 60 cm langen Kühler in ein ca. 20 cm hohes schmales Reagierglas, welches mit einem doppelt durchbohrten Stopfen verschlossen war; durch das eine Loch desselben ging das Verbindungsrohr von dem Kühler, das etwa bis zur Mitte des Glases reichte; in dem andern befand sich das Verbindungsrohr zur Wasserstrahlpumpe; dieses schnitt dicht unter dem Stopfenrande ab. Das Verbindungsrohr mit der Luftpumpe führte zunächst durch einen senkrecht

[1]) Einige Vorversuche zeigten, daß es genügte, nur ein Drittel des Gesamtvolumens abzudestillieren.

stehenden 25 cm langen Kühler und besaß oberhalb desselben eine Abzweigung, durch die man nach Beendigung der Destillation Luft von außen hinzutreten lassen konnte. Es waren sechs solche Apparate aufgestellt, die alle gleichzeitig benutzt werden konnten. In der folgenden Zeichnung ist ein solcher Apparat schematisch dargestellt.

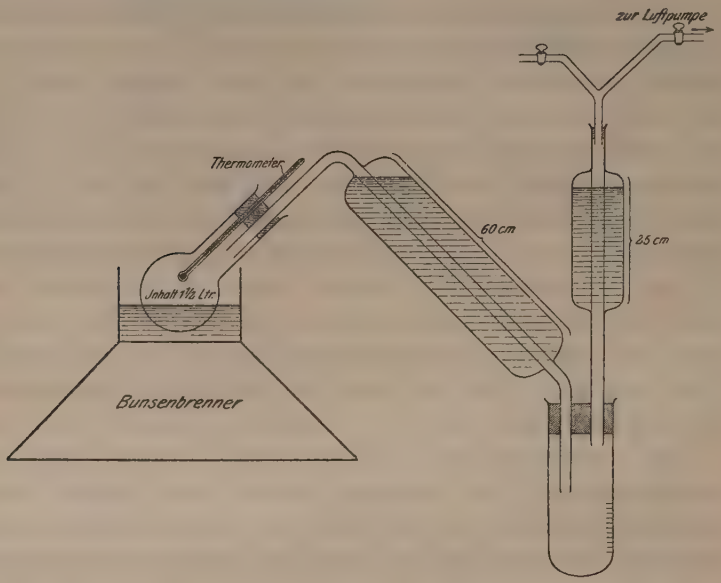

Fig. 1.

Nach beendeter Destillation wurde die wässerige Alkohollösung aus dem Reagierglas in einen Erlenmeyerschen Kolben gegossen, in dem sich eine mehr als ausreichende Menge kalter $^{n}/_{20}$-Kaliumbichromatlösung, der pro 5 ccm 1 ccm konzentrierter Schwefelsäure zugesetzt waren, befand. Der Kolben wurde nun zugekorkt 1 bis $1^{1}/_{2}$ Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das überschüssige Kaliumbichromat durch allmähliches Zusetzen einer $^{n}/_{20}$-Ferroammoniumsulfatlösung in $5\,^{0}/_{0}$ Schwefelsäure titriert. Der Titer dieser Ferroammoniumsulfatlösung wurde täglich einmal kontrolliert.

Setzt man die Ferroammoniumsulfatlösung langsam zu, so geht die Farbe der Kaliumbichromatlösung von dem ursprünglichen Gelbrot durch Gelbgrün in ein gesättigtes Grün über, welches bei weiterem Zusetzen mit einem Male einen

bläulichen Farbenton annimmt. Von da ab darf die Eisenlösung nur tropfenweise zugesetzt werden, und es muß jedesmal die Tüpfelprobe mit Ferricyankalium gemacht werden. Wenn man nach dieser Vorschrift verfährt, kann man mit wenigen Tüpfelproben auskommen, wodurch das Verfahren recht einfach wird. Die Tüpfelprobe wurde in folgender Weise ausgeführt: Es wurde ein Tropfen $10\,\%$iger Ferricyankaliumlösung, dicht daneben ein Tropfen der zu titrierenden Flüssigkeit auf Filtrierpapier getan. Die Probe ist positiv, wenn der gelbe Ferricyankaliumfleck im Bereich des andern fast farblos erscheinenden Tropfens einen blauen Ring von Berlinerblau zeigt. Diese Probe ist sehr scharf und zuverlässig, wenn sie in der angegebenen Weise ausgeführt wird. Bei der Ausführung der Analysen wurde darauf gehalten, daß die Laboratoriumsluft möglichst rein, insbesondere frei von Alkoholdämpfen, war.

Es wurde nun zunächst der Titer der Kaliumbichromatlösung in Bezug auf Alkohol festgestellt. Benutzt wurde eine $1\,\%$ige wässerige Alkohollösung[1]) (Volumenprozente). Mehrere Versuche ergaben übereinstimmend, daß 100 cmm Alkohol 22,6 ccm $^n/_{20}$-$K_2Cr_2O_7$-Lösung oxydieren, entsprechende Werte ergaben Analysen von Alkoholmengen zwischen 2 cmm und 500 cmm.[2]) Demnach entspricht 1 cmm Alkohol 0,226 ccm $^n/_{20}$-$K_2Cr_2O_7$-Lösung.

Ferner wurde untersucht, inwieweit es gelingt, bei der Destillation tierischer Organe eine zugesetzte Alkoholmenge quantitativ zu bestimmen. Es wurden deshalb fein gewogene Stücke tierischer Organe einmal ohne Alkoholzusatz und dann nach Zusatz einer bestimmten Menge Alkohol, die durch Mischen gut verteilt war, analysiert. Die Differenz beider Analysen mußte dem zugesetzten Alkohol entsprechen. Da die Organe nicht lebensfrisch waren, sondern vom Fleischer bezogen wurden, so enthielten sie nicht unbeträchtliche Mengen Alkohol.[3])

---

[1]) Käuflicher absoluter Alkohol wurde über gebranntem Kalk destilliert und aus dem mittleren Drittel des Destillates die $1\,\%$ige Alkohollösung hergestellt.

[2]) Im ganzen 14 Analysen.

[3]) Über den Alkoholgehalt normaler tierischer Gewebe s. die Arbeiten von Hudson Ford, A. Béchamp, I. Béchamp, Rajewsky, Nicloux, Maignon und Landsberg, welche S. 30 bis 31 genau zitiert sind.

Die Resultate zeigt folgende Tabelle.

Versuchs-Nr.	Gewicht des Organs in g	Analysiertes Organ	Zugesetzter Alkohol in cmm	Gefundener Alkohol in cmm	Differenz	Analysenfehler in %
Ia	100	Kalbsleber	100	108,9	99,2	0,0008
Ib	100	„	—	9,7		
IIa	100	Schweineblut	100	116,9	99,3	0,0007
IIb	100	„	—	17,6		
IIIa	100	Rindermuskel	100	108,9	99,6	0,0004
IIIb	100	„	—	9,3		
IVa	110	Kalbsmuskel	100	113,3	99,2	0,0008
IVb	110	„	—	14,1		
Va	90	Hammelblut	100	110,2	99,0	0,0010
Vb	90	„	—	11,2		

Die Menge des Alkohols, welche sich der Bestimmung entzieht, ist an sich schon sehr gering und vor allem ziemlich konstant. Dabei ist noch zu berücksichtigen, daß beim Mischen des Alkohols mit den Gewebsstücken ein Verlust eintritt, der bei den eigentlichen Bestimmungen in Fortfall kommt. Daher kann ich diesen Fehler bei den folgenden Untersuchungen vernachlässigen.

Man könnte den Einwand erheben, daß diese Vorversuche aus dem Grunde nicht maßgebend sind, weil es sich bei ihnen immer nur um eine Mischung von Alkohol und Gewebsbrei handele und der Alkohol nicht in den Gewebszellen selbst wie bei den eigentlichen Versuchen enthalten sei und dieser Alkohol sei vielleicht schwieriger und bei dem geübten Verfahren nur unvollständig auszutreiben. Daß sich dies nicht so verhält, haben Versuche, die S. 36, Anmerk. 1 ausführlich geschildert sind, ergeben: Auch bei lange fortgesetzter Destillation kann man aus den Geweben von mit Alkohol vergifteten Tieren nie mehr Alkohol austreiben als bei der hier geübten Art der Destillation.

Über die Ausscheidung des Alkohols beim nichtgewöhnten und gewöhnten Tiere.

Wie überhaupt das Verhalten des Alkohols in dem an das Gift gewöhnten Organismus nur wenig studiert ist, so sind auch keine Untersuchungen über seine Alkoholausscheidung

angestellt worden. Dagegen liegen mehrfach Angaben über die Alkoholausscheidung nicht gewöhnter Tiere vor.

Die Angaben der älteren Autoren — Lallemand, Perrin und Duroy,[1]) Frerichs,[2]) Anstie,[3]) Thudichum,[4]) E. Smith,[5]) Parkes und Wollowicz,[6]) Subbotin,[7]) Dupré,[8]) Aug. Schmidt[9]) und Setschenow[10]) erwähne ich nur kurz, weil dieselben, auf unzureichender Technik und unexakten Untersuchungsmethoden basierend, keinen Wert mehr besitzen.

Sie stimmen gar nicht überein: während die einen überhaupt keinen Alkohol oder höchstens Spuren in den Ausscheidungen fanden, glaubten andere eine starke Alkoholausscheidung feststellen zu können. Als diejenigen Organe, denen die Fähigkeit Alkohol auszuscheiden zukommt, wurde in erster Linie Niere und Lunge, dann Haut und Darm angesehen.

Erst Anfangs der 80iger Jahre wurden die ersten genauen Versuche von Binz[11]) und seinem Schüler Heubach[12]) angestellt. Sie fanden, daß vom Menschen[13]) bei verschieden großen

---

[1]) Lallemand, Perrin u. Duroy, Du rôle de l'alcool et des anaesthésiques dans l'organisme. Paris 1860. Referat bei Gréhant: Mesure de la quantité d'alcool contenue dans le sang pendant l'ivresse alcoolique. Gazette médicale de Paris 1881, Nr. 49.

[2]) Frerichs, Handwörterbuch der Physiologie 3, 808.

[3]) Anstie, Stimulants and narcotics, their mutual relations. London 1864.

[4]) Thudichum, Tenth report of the Medical officer of the privy council 288, 1868.

[5]) E. Smith, British med. journal 1859. Lancet 1861.

[6]) Parkes and Wollowicz, Experiments on the effect of alcool on the human body. Proceed. of the Royal Society 18, 362, 1870.

Anmerkung 2 bis 6: Zitiert bei Rosenfeld, Der Einfluß des Alkohols auf den Organismus S. 2ff., 1901.

[7]) Subbotin, Über die physiologische Bedeutung des Alkohols im tierischen Organismus. Zeitschr. f. Biol. 7, 1871.

[8]) Dupré, Proceeding of the Roy. Soc. 20, 268, 1872.

[9]) Aug. Schmidt, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1875, Nr. 23.

Anmerkung 8 u. 9: Zitiert bei Voit, Stoffwechsel S. 415.

[10]) Setschenow, Beitrag zu einer künftigen Physiologie der Alkoholvergiftung. St. Petersburg 1861. Zitiert bei Rosenfeld, Der Einfluß des Alkohols auf den Organismus S. 2ff., 1901.

[11]) Binz s. S. 11, Anmerk. 6.

[12]) Heubach s. S. 11, Anmerk. 7.

[13]) Die Versuche wurden an fiebernden Menschen angestellt.

Dosen Alkohol, welche von 18 bis 327 ccm pro die wechselten, 0,0 bis 2,9% im Durchschnitt 1,115% unverbrannt durch den Harn wieder ausgeschieden wurden; in der Atemluft fanden sich nur Spuren Alkohol, die sich der quantitativen Bestimmung entzogen. Die Ausscheidung durch die Haut und durch den Darm wurden nicht untersucht.

Bodländer[1]) hat umfassende Untersuchungen über die Ausscheidung des Alkohols beim Hunde und Menschen angestellt und nicht nur Atemluft und Urin, sondern auch die Hautausscheidung und die Faeces auf ihren Alkoholgehalt untersucht. Seine Resultate faßt er in folgender Tabelle zusammen:

Ort der Ausscheidung	Beim Hunde		Beim Menschen	
	Mittel aus Versuchen	Prozentsatz des Ausgeschiedenen	Mittel aus Versuchen	Prozentsatz des Ausgeschiedenen
Niere	4	1,576	12	1,177
Haut	3	0,0	3	0,140
Lunge	2	1,946	3	1,598
Darm	—	—	1	0,0

Auf allen Wegen zusammen werden also vom Hunde 3,522%, vom Menschen 2,915% des aufgenommenen Alkohols unverbrannt ausgeschieden.

Strassmann[2]), der die Bodländerschen Untersuchungen am Menschen mit einer etwas modifizierten Methodik der Nachprüfung unterzog, fand etwas höhere Werte; nämlich für die Ausscheidung durch die Nieren 0,73% bis 2,43% durch die Lungen 5% bis 6%; zusammen also 5,7% bis 8,4%.

Atwater und Benedict[3]) fanden in einem einzelnen Versuche, daß ein Mensch von 290 ccm Alkohol, welche er im Laufe von 3 Tagen eingenommen hatte, nur 1,5% unverbrannt durch Nieren und Lungen ausschied.

Die Inkongruenz der Resultate erklärt sich zur Genüge schon daraus, daß die Untersucher verschiedene Versuchsan-

[1]) Bodländer s. S. 12, Anmerk. 1.
[2]) Strassmann, s. S. 12, Anmerk. 2.
[3]) Atwater u. Benedict, s. S. 14, Anmerk. 1.

anordnungen wählten, die für die Ergebnisse von ausschlaggebender Bedeutung sind. So geht aus Bodländers Versuchen deutlich hervor, daß der Prozentsatz des ausgeschiedenen Alkohols mit der Menge des gereichten steigt. Daß sich die verschiedenen Versuchstiere verschieden verhalten, bedarf keiner Erwähnung. Ich mußte daher, um für die Vergleichung der Ausscheidungsverhältnisse beim nicht gewöhnten und gewöhnten Tiere brauchbare Resultate zu erhalten, die Versuche immer in genau derselben Weise anstellen. Ich benutzte Ratten von gleichem Körpergewicht und gestaltete die Versuchsanordnung derart, daß ich zunächst den Alkoholgehalt der Fäces unberücksichtigt ließ und die Ausscheidung durch Niere, Haut und Lungen zusammen untersuchte. Die Ratten befanden sich, auf einem Drahtnetz sitzend, in einer ca. 1 Liter fassenden Flasche mit weitem Hals, welcher mit einem doppelt durchbohrten Korken verschlossen war; durch die eine Öffnung hatte die Zimmerluft, welche frei von Alkoholdämpfen gehalten war, Zutritt, durch die andere wurde die Luft abgesaugt. Diese Luft wurde durch capillar ausgezogene Röhren in drei mit ständig gekühltem, destilliertem Wasser gefüllte Vorlagen geleitet, welche zusammen 250—300 ccm faßten. Die Höhe der Wassersäule, welche die Luftblasen zu passieren hatten, betrug bei den beiden ersten Vorlagen je 60 cm, bei der dritten 30 cm. Schließlich hatte die Luft noch eine kleine Vorlage zu passieren, welche 5 ccm Kaliumbichromatlösung in konz. Schwefelsäure — 1 g $K_2Cr_2O_7$ auf 300 ccm H_2SO_4 — enthielt. Mit der Luft sollte der von den Ratten durch Lunge und Haut ausgeschiedene, sowie von ihrem Urin verdunstete Alkohol durch die Vorlagen gesaugt und vollständig zurückgehalten werden. Zur Kontrolle, daß kein Alkohol die Vorlagen passiere, diente die hintergeschaltete Kaliumbichromatlösung, die sich durch Spuren Alkohol grün färbt. Nach Bodländers Angabe würden zur maximalen Grünfärbung der 5 ccm nur 2 cmm Alkohol gehören. Bodländer[1]) hat in gleicher Weise und zu gleichem Zweck eine Kaliumbichromatvorlage verwendet und Strassmann[2]) gegen die Zuverlässigkeit dieser Methode Einspruch erhoben. Nach seinen Erfahrungen

---

[1]) Bodländer, s. S. 12, Anmerk. 1.
[2]) Strassmann, s. S. 12, Anmerk. 2.

erscheint es ihm sehr wohl möglich, daß ein Teil des ausgeschiedenen Alkohols die Vorlage, ohne sie zu verändern, passiert. Dazu ist in bezug auf meine Anordnung zu bemerken, daß es sich bei dieser um das Auffangen viel geringerer Alkoholmengen handelte, ferner daß ich viel größere Wassermengen vorlegte, und schließlich, daß der Alkohohlgehalt der einzelnen hintereinander geschalteten Vorlagen immer abnahm, so daß die dritte nur noch geringe Mengen Alkohol, eine vierte also wahrscheinlich gar keinen enthalten haben würde.

Der einzelne Versuch wurde so angestellt, daß eine Ratte in die Flasche gesetzt und Luft in mäßig starkem Strome durchgesaugt wurde. Nach Ablauf von zwei Stunden wurde der Kork gelüftet, die Ratte herausgenommen und mit kaltem, destilliertem Wasser abgespült. Darauf wurde der aus Urin und Kot bestehende Inhalt der Flasche durch ein Sieb in den Destillierkolben gegossen und die Flasche und die auf dem Sieb zurückgehaltenen Kotballen mehrfach mit kaltem, destilliertem Wasser abgespült. Sämtliches Spülwasser und das Wasser aus den drei Vorlagen kam ebenfalls in den Destillierkolben, dessen Inhalt nach Zusatz einer geringen Menge verdünnter Kalilauge der Destillation und Titration in der früher ausführlich geschilderten Weise[1]) unterworfen wurde. Beim Ausspülen der Flasche wurde deren Kork möglichst wenig gelüftet und während der ganzen Prozedur weiter Luft abgesaugt.

Es mußten zunächst eine Anzahl Vorversuche angestellt werden, um die Brauchbarkeit des Apparates und der Methode zu prüfen.

1. Die Flasche wurde mit Zigarettenrauch gefüllt und dann die Luft mäßig stark abgesaugt. Nach ca. 6 Minuten war aller Rauch aus der Flasche herausgesaugt; die erste Vorlage roch stark, die zweite weniger, die dritte gar nicht nach demselben.

2. Es wurden in die Flasche 100 cmm Alkohol in 1 % Lösung gegossen und ca. 4 Stunden gesaugt. Der Versuch wurde dreimal wiederholt und ergab folgende Resultate:

---

[1]) s. S. 15 ff.

	Versuch Nr. I	Versuch Nr. II	Versuch Nr. III
In der Flasche zurückgeblieben	41,2 cmm	38,3 cmm	52,7 cmm
In der ersten Vorlage	34,1 „	38,3 „	30,8 „
In der zweiten Vorlage . . .	16,7 „	14,9 „	9,8 „
In der dritten Vorlage	3,1 „	3,2 „	1,5 „
Kontrollvorlage		unverändert	
Zusammen	95,1 cmm	95 cmm	94,8 cmm
Verloren gegangen waren . .	4,9 „	4,8 „	5,2 „

Im Durchschnitt haben sich 4,97 cmm der Bestimmung entzogen, also etwa $^1/_5$ der abgesaugten Alkoholmenge oder $^1/_{20}$ der Gesamtmenge. Dabei zeigen die einzelnen Werte nur ganz geringe Abweichungen von der Durchschnittszahl, so daß die Genauigkeit der Methode, besonders zu dem beabsichtigten Zwecke, bei dem es sich nur um Vergleichszahlen handelt, vollständig ausreichend ist.

3. Eine Ratte, die keinen Alkohol erhalten hatte, wurde in die Flasche gesetzt. Es wurde zwei Stunden gesaugt. In der Flasche und in der ersten Vorlage fanden sich Spuren reduzierender Substanz, in den beiden andern Vorlagen nichts.

4. Eine an Alkohol gewöhnte Ratte, die durch 48stündige Abstinenz alkoholfrei geworden war, wurde in derselben Weise behandelt. Das Resultat war dasselbe wie beim nicht gewöhnten Tier.

Nach Feststellung dieser Tatsachen konnte ich zum eigentlichen Versuch schreiten.

Es wurden zwei nicht gewöhnte und zwei gewöhnte[1]) Ratten, welche nach 12stündigem Hungern je 420 cmm Alkohol in 1 ccm Wasser mittels Schlundsonde und Pravazspritze in den Magen gespritzt erhielten, genommen.[2]) Jede Ratte kam darauf sofort in ihre Flasche, nach 2 Stunden wurde sie herausgenommen und in der oben geschilderten Weise abgespült. Dann kam sie sofort in eine andere Flasche, so daß die Gesamtausscheidung sowie die Ausscheidung in Intervallen von zwei Stunden bestimmt werden konnte. Die Resultate sind folgende:[3])

[1]) Über die Art, in welcher die Gewöhnung vorgenommen wurde, s. S. 35.

[2]) Über die Zulässigkeit dieser Methode s. S. 35.

[3]) Die Dezimalstellen wurden abgerundet, Werte von 0,5 cmm abwärts wurden vernachlässigt.

Nicht gewöhnte Tiere.

Ausgeschieden	Tier Nr. I Gewicht 75 g	Tier Nr. II Gewicht 75 g	Auf 100 g Tier berechnet Nr. I	Nr. II	Mittel
Bis nach 2 Std.	23 cmm	26 cmm	31 cmm	35 cmm	33 cmm
Von 2 bis 4 Std.	14 „	12 „	19 „	16 „	17,5 „
Von 4 bis 6 Std.	3 „	5 „	4 „	7 „	5,5 „
Von 6 bis 8 Std.	3 „	1 „	2 „	1 „	1,5 „
Von 8 bis 12 Std.	0 „	0 „	—	—	—
Zusammen . .	42 cmm	44 cmm	56 cmm	59 cmm	57,5 cmm

Gewöhnte Tiere.

Ausgeschieden	Tier Nr. III Gewicht 75 g	Tier Nr. IV Gewicht 75 g	Auf 100 g Tier berechnet Nr. I	Nr. II	Mittel
Bis nach 2 Std.	25 cmm	23 cmm	33 cmm	31 cmm	32 cmm
Von 2 bis n. 4 Std.	12 „	14 „	16 „	19 „	17,5 „
Von 4 bis n. 6 Std.	5 „	4 „	7 „	5 „	6 „
Von 6 bis n. 8 Std.	0 „	0 „	—	—	—
Von 8 bis n. 10 Std.	0 „	0 „	—	—	—
Zusammen . .	42 cmm	41 cmm	56 cmm	55 cmm	55,5 cmm

Es sind also von den nicht gewöhnten Tieren 9,7% resp. 10,2% im Mittel 9,95%, von den gewöhnten 10,0% resp. 9,8% im Mitte 9,9% des aufgenommenen Alkohols durch Haut, Niere und Lunge ausgeschieden worden, also fast gleiche Mengen. Es blieb nun noch die Frage nach dem Alkoholgehalt der Faeces zu entscheiden. Diese konnte in der gleichen Versuchsreihe nicht mit durchgeführt werden, weil ja die event. alkoholhaltigen Faeces nicht gleichzeitig mit dem alkoholhaltigen Urin usw. entleert werden, sondern später zu einer nicht genauer zu bestimmenden Zeit. Es wurden daher Tiere benutzt, die unter dauernder Alkoholwirkung standen, nämlich diejenigen, welche der Gewöhnung unterworfen waren. Es wurden Analysen von den Faeces einiger Ratten gemacht, die sich im Beginn der Gewöhnung befanden und solcher, die sie schon in ziemlich hohem Grad erreicht hatten. Beim Einführen der Magensonde

entleeren die Ratten prompt größere Kotmassen. Diese wurden in kaltem Wasser aufgefangen und mit diesem zu einem dünnen Brei angerührt, der nach Zusatz von einer geringen Menge verdünnter Kalilauge der Destillation unterworfen wurde. Die Alkoholbestimmung des Destillates ergab beim Kot der gewöhnten und der nicht gewöhnten Tiere nur Spuren reduzierender Substanz.

Wir sehen also aus diesen Versuchen, daß die ausgeschiedene Menge von Alkohol beim gewöhnten und nicht gewöhnten Tiere keine Differenz aufweist.

Über Alkoholpaarung im Harn nicht gewöhnter und gewöhnter Tiere.

Im Gegensatz zu der älteren Anschauung, daß aller Alkohol, der nicht zu Kohlensäure und Wasser im Organismus verbrannt wird, unverändert und chemisch frei ausgeschieden werde, wissen wir jetzt, daß ein wenn auch geringer Teil desselben an Glykuronsäure gebunden mit dem Harn den Körper verläßt. Während in den Jahren nach der Entdeckung der Urochloralsäure im Harn durch Musculus und v. Mering[1]), der Charakterisierung derselben als Glykuronsäurepaarling, des Chloralhydrats durch v. Mering[2]) und Külz[3]) und der Reindarstellung der Glykuronsäure durch Jaffé[4]), Schmiedeberg und Meyer[5]) allgemein angenommen wurde, daß, abgesehen von einigen Halogensubstitutionsprodukten der Fettreihe nur aromatische Körper durch Bindung an Glykuronsäure entgiftet werden können, ist durch die umfassenden Untersuchungen Neubauers[6]) klargelegt, daß diese Eigenschaft auch einer großen Zahl aliphatischer Körper zukommt, so auch dem Äthylalkohol. Die Menge der an Alkohol gebundenen Glykuronsäure fand Neubauer beim Kaninchen bei gleich großen Alkoholgaben ziemlich konstant, — die Drehung des auf 100 ccm gebrachten Harnes

---

[1]) Musculus und v. Mering, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. **6**, 1875.

[2]) v. Mering, Zeitschr. f. physiol. Chem. **6**, 1882.

[3]) Külz, Zeitschr. f. Biol. **20**, 1884.

[4]) Jaffé, Zeitschr. f. physiol. Chem. **2**, 1878 bis 1879.

[5]) Schmiedeberg und Meyer, Zeitschr. f. physiol. Chem. **3**, 1878.

[6]) Neubauer, Über die Glykuronsäurepaarung bei Stoffen der Fettreihe. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **46**, 133ff., 1901.

betrug in 2 Versuchen — 20′ resp. — 23′ —, beim Hunde fand er dagegen keine übereinstimmenden Werte. Beim Menschen scheint eine Glykuronsäurepaarung des Alkohols nicht vorzukommen. Bei an mir selbst angestellten Versuchen[1]) konnte ich, selbst bei Einnahme von 120 ccm Alkohol pro die, nie Glykuronsäure im Harn nachweisen. Meine Untersuchungen über den Vergleich der Glykuronsäurepaarung des im Harn ausgeschiedenen Alkohols beim gewöhnten[2]) und nicht gewöhnten Tiere stellte ich an Kaninchen an. Der Nachweis der Glykuronsäure besteht teils in Reaktionen, welche die gepaarte, teils in solchen, welche die freie Säure gibt. Die Spaltung der gepaarten Säure wurde durch halbstündliches Kochen mit dem gleichen Volumen 1 %iger Schwefelsäure vollzogen. Der Harn wurde dann wieder auf das ursprüngliche Volumen aufgefüllt, damit kein Konzentrationsunterschied eine Differenz in der Stärke der Reaktion vortäusche. Es wurden folgende Methoden zum Nachweise benutzt.

1. Das optische Verhalten: Gepaarte Glykuronsäuren drehen die Ebene des polarisierten Lichtes nach links, freie mehr oder weniger nach rechts. Die Feststellung der letzteren Tatsache war aber nicht möglich, da der Harn bei der Spaltung zu dunkel wurde, um die optische Prüfung ausführen zu können.

2. Die Reduktion Fehlingscher Lösung: Gepaarte Glykuronsäuren geben die Reaktion nicht oder nur langsam, freie dagegen sofort.

3. Die Orcinprobe, welche von Reichl und Tollens[3]) angegeben, von Salkowkski[4]) und Blumenthal[5]) zum Nachweise

---

[1]) Pringsheim, Alkohol und Eiweißstoffwechsel. Zeitschr. f. diät. u. physik. Ther. **10**, 1906/7.

[2]) Über die Art der Gewöhnung s. S. 41.

[3]) Tollens, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 29, Nr. 8, 1203. — A. Günther, G. de Chalmot und B. Tollens, Über die Bildung von Furfurol aus Glykuronsäure usw. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 25, 2569, 1892. — B. Tollens, Über den Nachweis der Pentosen mittels der Phloroglucin-Salzsäureabsatzmethode. Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 29, Nr. 8, 1896.

[4]) Salkowski, Über das Vorkommen von Pentosen im Harn. Zeitschr. f. physiol. Chem. **1899**.

[5]) Blumenthal, Über die Reaktionen auf Pentose. Zeitschr. f. klin. Med. **37**, Heft 5, 1899.

von Pentosen, von P. Mayer[1]) zum Nachweise von Glykuronsäure im Harn empfohlen worden ist. Sie fällt bei gepaarter Säure negativ, bei freier positiv aus. Die Ausführung geschieht folgendermaßen: Nach kurzem, höchstens $^1/_2$ Minute dauerndem Kochen mit dem gleichen Volumen konzentrierter Salzsäure und einigen Körnchen Orcin nimmt der Harn bei Anwesenheit freier Glykuronsäure eine dunkelgrüne Farbe an. Nach dem Erkalten bildet sich allmählich ein ebenso gefärbter Niederschlag, welcher sich beim Ausschütteln mit reinem Amylalkohol in diesem mit gesättigt grüner Farbe löst. Der Amylalkohol giebt dann ein charakteristisches spektroskopisches Bild, nämlich einen Absorptionsstreifen zwischen *C* und *D*. Wesentlich ist, daß nur ganz kurz gekocht wird, weil bei längerem Erhitzen die gepaarten Glykuronsäuren gespalten werden und dann die Reaktion ebenfalls positiv ausfällt. Ob man allerdings aus der Stärke der Reaktion einen Rückschluß auf die Menge der Glykuronsäure ziehen kann, ist nicht sicher erwiesen, wie aus dem Streit zwischen Bial und Mayer[2]) über diesen Punkt hervorgeht.

Vor Beginn der Versuche wurde der Harn jedes Kaninchens auf seine optische Inaktivität und seine Eiweiß- und Zuckerfreiheit untersucht. Darauf erhielten die bis dahin mit Brot, Mohrrüben und Kraut ernährten Tiere den Alkohol per os und zwar 5 ccm pro kg Körpergewicht in 30 % Lösung. Der im Laufe der folgenden 16 Stunden[3]) ausgeschiedene Harn wurde gesammelt und nach den oben angeführten Methoden auf Glykuronsäure untersucht.

---

[1]) P. Mayer, Über die Ausscheidung und den Nachweis der Glykuronsäure im Harn. Berl. klin. Wochenschr, 36, 590 ff., 1899.

[2]) M. Bial, Verhandlungen des XX. Kongr. f. innere Medizin. Wiesbaden 1902. Über den Modus der Glykuronsäureausscheidung. — M. Bial, Zeitschr. f. klin. Med. 50, 417 ff., 1902. Über die Verwendung der Orcin-Eisenchloridlösung-Reaktion zur Untersuchung von Kohlenhydraten und Eiweißkörpern. — P. Mayer, Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 13: Zur Frage der Glykuronsäure-Ausscheidung. — B. Bial und F. O. Huber, Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 18. Zur Frage der Glykuronsäure-Ausscheidung. — P. Mayer, Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 22. Zur Frage der Glykuronsäure-Ausscheidung.

[3]) Nach 16 Stunden ist der Körper gewöhnter und nichtgewöhnter Kaninchen sicher alkoholfrei. Vgl. S. 48.

Er ergaben sich folgende Resultate:

Kaninchen Nr.	Gewicht in g	Alkoholmenge in ccm	Harnmenge in ccm	Drehung im 10 cm-Rohr	Reduktion vor	Reduktion nach der Spaltung	Orcinprobe vor	Orcinprobe nach der Spaltung
Nichtgewöhnte Tiere.								
II	1800	9,0	121	— 0,2°	—	+	—	+
V	1750	8,8	108	— 0,3°	—	+	—	+
IX	1980	9,9	142	— 0,2°	—	+	—	+
Dieselben Tiere nach der Gewöhnung.								
II	1820	9,1	104	— 0,3°	—	+	—	+
V	1740	8,7	117	— 0,2°	—	+	—	+
IX	1900	9,5	136	— 0,2°	—	+	—	+

Die Vergleichung der beiden Tabellen zeigt, daß kein irgendwie erheblicher Unterschied zwischen dem Glykuronsäuregehalt des Harns beim gewöhnten und nichtgewöhnten Tiere besteht.

Es gibt nun außer der Verbindung mit Glykuronsäure noch eine andere Paarungsmöglichkeit für den Alkohol, nämlich mit Schwefelsäure. Während bis vor kurzem die Ätherschwefelsäuren ausschließlich als Paarungsprodukte von Abkömmlingen der aromatischen Reihe angesehen wurden, ist nach den neueren Untersuchungen die Möglichkeit einer Paarung mit aliphatischen Körpern, speziell Äthylalkohol, nicht von der Hand zu weisen.

Ich konnte bei einem an mir selbst angestellten Alkoholversuche[1]) zeigen, daß bei Einnahme einer größeren Menge Alkohol relativ[2]) mehr Schwefelsäure ausgeschieden wird als in

[1]) Pringsheim s. S. 166, Anmerk. 1.

[2]) Bei diesem Versuche wurden zu einer ausreichenden Kost Alkoholgaben zugelegt und infolgedessen weniger Eiweiß verbrannt. Es hätte dementsprechend weniger Schwefel ausgeschieden werden müssen, in Wirklichkeit war aber die Verringerung der Schwefelausscheidung geringer als zu fordern gewesen wäre, d. h. es ist relativ zu viel Schwefelsäure ausgeschieden worden.

der alkoholfreien Vorperiode, und daß diese Zunahme, da das Verhältnis zwischen freier und Ätherschwefelsäure annähernd gleich bleibt, zum Teil auf die Vermehrung der letzteren bezogen werden muß.

Hunt[1]) hat gezeigt, daß beim Kaninchen sich im Laufe der Gewöhnung an Alkohol der Prozentsatz der Gesamtschwefelsäure zur Ätherschwefelsäure bedeutend zugunsten der letzteren ändert. Bei einem seiner Versuche, der an einem Kaninchen von 2000 g Körpergewicht angestellt war, fand er vor Beginn der Gewöhnung 3,7 % der Gesamtschwefelsäure in gepaartem Zustande, nach zweimonatlicher Gewöhnung, bei der das Tier zuletzt 9 g Alkohol pro die erhielt, dagegen 51,8 %.

Selbst wenn man nun diese Vermehrung der Ätherschwefelsäure auf eine aber keineswegs erwiesene Mehrbildung des Äthylalkoholesters bezieht, kann damit die Tatsache der Gewöhnung nicht erklärt werden, weil die Menge des auf diese Weise entgifteten Alkohols viel zu gering ist. Denn selbst wenn man annimmt, daß die ganze mehrgebildete Ätherschwefelsäure Äthylalkoholpaarling ist und daß sich nur der neutrale Ester bildet — also denkbar günstigster Fall —, so würden in der oben geschilderten Versuchsreihe von den eingegebenen 9,0 g Alkohol nur 0,094 g durch Paarung unschädlich gemacht worden sein. Daß aber die Entgiftung des hundertsten Teiles der Giftgabe für die Erklärung einer so deutlich ausgesprochenen Gewöhnung, wie sie Hunt erzielt hat, nicht in Betracht kommen kann, ist selbstverständlich.

Über die Schnelligkeit der Oxydation des Alkohols und über den Alkoholgehalt der Organe nichtgewöhnter und gewöhnter Tiere.

Die Menge des vom Organismus innerhalb einer bestimmten Zeit verbrannten Alkohols ist gleich der Menge des resorbierten Alkohols vermindert um den ausgeschiedenen und den in sämtlichen Geweben noch unverbrannt enthaltenen Alkohol. Der resorbierte Alkohol ist die Differenz zwischen dem per os ge-

---

[1]) Hunt, s. S. 9, Anmerk. 1.

gebenen und dem noch im Magen-Darmtractus enthaltenen Alkohol.

Die Bestimmung des ausgeschiedenen Alkohols ist in einem vorhergehenden Kapitel behandelt worden. Es kommt hier nur noch die Bestimmung des in den Geweben und im Magen-Darminhalt enthaltenen Alkohols in Betracht.

Bevor ich in die eigentlichen Untersuchungen eintreten konnte, mußte ich die Vorfrage erledigen, ob und in welcher Menge Alkohol oder wie Alkohol auf Kaliumbichromat reagierende Substanzen sich in den Geweben und im Magen-Darminhalt von Tieren befinden, die nicht mit Alkohol vorbehandelt sind. Über diesen Punkt finden sich in der Literatur mehrfache Angaben.

Der erste, der dieser Frage näher trat, war wohl Hudson Ford[1]), der 1859 in frischem wie in faulendem Fleisch nicht unbeträchtliche Alkoholmengen fand, die er allerdings nur qualitativ bestimmte. 1906 nahm er seine Untersuchungen mit den verfeinerten quantitativen Methoden der Neuzeit wieder auf und konnte in frischen Organen (Lunge, Leber) und in frischem Blut nur 0,002 bis 0,015 g Alkohol auf je 1000 g nachweisen.

In den Jahren 1865 bis 1873 beschäftigte sich A. Béchamp[2]) mit dieser Frage und fand in zersetztem Urin, ferner in menschlicher Leber und in menschlichen Urinen, die er durch Zusatz von Kreosotwasser vor Fäulnis bewahrte, beträchtliche Mengen Alkohol; in frischer Kuh- und Eselinmilch bestimmte er den Alkoho quantitativ und fand 0.224 bis 0.021 g pro Liter, in älterer Milch bedeutend mehr. Ebenso fand J. Béchamp[3]) und Rajewsky[4])

---

[1]) Hudson Ford, Über das normale Vorkommen von Alkohol im Blut. Journ. of the Eliot Society of Nat. History. Referat in Schmidts Jahrb. 112, 1861. — Über die Gegenwart von Alkohol im normalen Blut und in den Geweben und seine Beziehungen zur Wärmeproduktion. Journ. of Physiol. 34, 430 bis 333. Referat im Centralbl. f. Chem. 1906.

[2]) A. Béchamp, s. S. 11, Anmerk. 1.

[3]) J. Béchamp, Sur la présence de l'alcool dans les tissus animaux pendant la vie et après la mort, dans les cas de putréfication au point de vue physiologique et toxicologique. Compt. rend. de l'académie. 89, 579, 1879. und Annal. de chemie et de physique 5, Nr. 19. 400 ff., 1880.

[4]) Rajewsky, s. S. 11, Anmerk. 3.

in frischem wie in faulendem Fleisch sehr bedeutende Mengen Alkohol.

Nicloux[1]), der seine kolorimetrische Methode anwendete, fand für den Alkoholgehalt frischer tierischer Gewebe und Flüssigkeiten niedrigere Werte als die älteren Autoren, nämlich in Frauenmilch 1 : 500000, in Kuhmilch 1 : 400000 bis 1 : 70000, im fötalen Blut[2]) einen Kaninchens 1 : 100000, im menschlichen Urin bei Milchdiät 1 : 80000 bis 1 : 360000, in Rinderleber 1 : 150000.

Maignon[3]) fand, daß sich im Muskelfleisch, welches man bei 38° in NaCl-Lösung liegen ließ, Aceton und Alkohol entwickelt, daß aber, während der Acetongehalt ständig steigt, der Alkoholgehalt nach einiger Zeit der Zunahme wieder sinkt.

Landsberg[4]) hat in einer umfassenden Arbeit den Alkoholgehalt normaler tierischer Organe studiert und ist zu dem Resultat gekommen, daß in frischen Geweben Alkohol in minimaler Menge präformiert vorkomme — im Kaninchenmuskel zu 0,0028 bis 0,0083 %, in den andern Organen des Kaninchens nur in Spuren — und daß seine Menge durch (abakterielle) Antolyse nicht vermehrt werde, wohl aber durch bakterielle Zersetzung (bis auf 0,15 %).

Ich habe diese Dinge an der Ratte und am Kaninchen untersucht und auch auf den Magendarminhalt der Ratten ausgedehnt. Die Tiere wurden wie zum Hauptversuche vorbereitet und die Analysen in derselben Weise[5]) ausgeführt. Nur wurden zur Titrierung nicht $^{n}/_{20}$-Lösungen sondern $^{n}/_{40}$-Lösungen zur Erzielung größerer Genauigkeit verwendet.

Die Resultate sind in den folgenden Tabellen wiedergegeben:

---

[1]) Nicloux, Dosage comparatif de l'alcool dans le sang de la mère et du foetus et dans le lait après l'ingestion d'alcool. Remarques sur le dosage. Compt. rend. de l'académie. 130, 855, 1900.

[2]) Nach Nicloux' Untersuchungen geht der Alkohol, welcher dem Muttertier gereicht wird, in das Blut des Fötus über.

[3]) Maignon, s. S. 13, Anmerk. 2.

[4]) Landsberg, s. S. 13, Anmerk. 3.

[5]) s. S. 35 bis 36 und S. 42 bis 44.

Ratten, nicht gewöhnt, Analyse nach 12stündigem Hungern.

Nr.	Lebendig Gewicht der Ratte	Magendarmkanal Gewicht g	Magendarmkanal Alkohol in cmm		Magendarmkanal Alkohol in Prozenten		Körper Gewicht g	Körper Alkohol in cmm		Körper Alkohol in Prozenten	
V	105 g	ca. 5	Spuren	Spuren	—	—	100	4,0	3,8	0,0040	0,0044
VI	95 g	„ 5	„		—		90	3,6		0,0040	
VII	80 g	„ 5	„		—		75	3,8		0,0051	

Ratten, gewöhnt, Analyse nach 12stündigem Hungern.

VIII	95 g	„ 5	Spuren	Spuren	—	—	90	3,8	3,2	0,0042	0,0044
IX	70 g	„ 5	„		—		65	2,9		0,0045	
X	75 g	„ 5	„		—		70	3,2		0,0046	

Kaninchen	Nr. IV 1130 g schwer, nicht gewöhnt			Nr. VII 1220 g schwer, gewöhnt		
Organe	nach 12stündigem Hungern getötet			nach 12stündigem Hungern getötet		
	Menge	Alkohol in cmm	Alkohol in Prozenten	Menge	Alkohol in cmm	Alkohol in Prozenten
Blut	50,0 ccm	0,9	0,0018	50,0 ccm	0,9	0,0018
Leber	40,0 g	0,9	0,0023	46,1 g	0,9	0,0020
Herz	4,2 g	—	—	4,7 g	—	—
Nieren	7,8 g	—	—	9,0 g	—	—
Gehirn	6,1 g	—	—	7,2 g	—	—
Muskel	25,0 g	0,7	0,0028	24,8 g	0,7	0,0028

Diese Resultate stimmen mit den Angaben Landsbergs ungefähr überein und zeigen, daß auch im Magendarmkanal sowie im Körper der an Alkohol gewöhnten Tiere nur minimale Mengen reduzierender Substanzen zu finden sind. Dieselben können in den nachfolgenden Versuchen vernachlässigt werden.

Untersuchungen über den Alkoholgehalt des Blutes und der Gewebe nach Darreichung von Alkohol sind öfters gemacht worden; doch betreffen sie in der Hauptsache Organe von an akuter Alkoholvergiftung gestorbenen Menschen, und diese Analysen können uns, da sie naturgemäß erst mehr oder weniger lange Zeit nach dem Tode gemacht wurden, wo sich einerseits spontan in den Geweben Alkohol entwickelt hatte und andrer-

seits Alkohol an die Umgebung abgegeben war und da auch die Menge des eingenommenen Alkohols nie genau bekannt war, keinen genauen Aufschluß über den wahren Alkoholgehalt der Gewebe geben. Systematische Untersuchungen an lebensfrischen Organen wurden nur von Gréhant[1]) ausgeführt. In seinen ersten Arbeiten studierte er den Alkoholgehalt des Blutes nach intravenöser Injektion von Alkohol und fand in mehreren Versuchen, daß schon nach 5 Minuten nur $^1/_8$ des injizierten Alkohols im Blute zu finden ist, und daß der Alkoholgehalt des Blutes während der ersten Stunden unmerklich, dann ziemlich schnell absinkt. Ferner zeigte er, daß man durch Einatmung von Alkoholdämpfen einen ebenso hohen Alkoholgehalt des Blutes erreichen kann wie durch intravenöse Injektion. Von besonderer Bedeutung für meine Untersuchungen sind seine letzten Arbeiten über den Alkoholgehalt des Blutes und der Gewebe nach Applikation des Alkohols per os. Seine beiden Versuche sind im folgenden kurz skizziert:

Erster Versuch: Ein 11,7 kg schwerer Hund erhält nach 24stündigem Hungern per os 58,5 ccm Alkohol (= 5 ccm pro Körperkilo). Das Blut, von dem halbstündig 10 ccm der Carotis entnommen und analysiert wurden, enthielt:

nach	$^1/_2$	Stunde	0,40%	Alkohol
„	1	„	0,50%	„
„	$1^1/_2$	Stunden	0,57%	„
„	2	„	0,57%	„
„	$2^1/_2$	„	0,60%	„

[1]) Gréhant: Mesure de la quantité de l'alcool contenu dans le sang artériel pendant l'ivresse alcoolique. Gaz. médic. de Paris 1881, Nr. 49, 693. — Gréhant et Quinquaud: Sur l'absorption des vapeurs d'alcool absolu par les poumons. Compt. rend. de la Société de Biologie 1883, 126. — Gréhant: Dosage de l'alcool éthylique dans le sang après l'injection directe dans les veines ou après l'introduction des vapeurs alcooliques dans les poumons. Compt. rend. de l'Académie 123, Nr. 3, 1896. — Gréhant: Injection de l'alcool éthylique dans le sang veineux. Compt. rend. de l'Academie 120, Nr. 21, 1895. — Gréhant: Recherches sur l'alcoolisme aigu, dosage de l'alcool dans le sang et dans les tissus. Compt. rend. le l'Académie. 129, 746, 1899. — Gréhant: Experimentelle Untersuchungen über die Intoxikation mit Äthylalkohol. Compt. rend. de la Société de Biologie 51, p. 808ff. Referat in Maly's Jahresbericht 1899.

nach	3	Stunden	0,57% Alkohol
„	$3^1/_2$	„	0,57% „
„	4	„	0,56% „
„	$4^1/_2$	„	0,53% „
„	5	„	0,51% „

Zweiter Versuch: Ein 11,6 kg schwerer Hund erhält nach 24stündigem Hungern 59 ccm Alkohol (= 5 ccm pro Körperkilo) per os und wurde nach 3 Stunden durch Verbluten aus der Carotis getötet und Blut, Magendarminhalt sowie einzelne Organe analysiert. Es enthielt:

das Blut	0,52%	Alkohol
der Magendarminhalt .	2,2 ccm	„
das Gehirn	0,41%	„
die Muskeln	0,33%	„
die Leber	0,325%	„
die Nieren	0,39%	„

Aus diesen Resultaten lassen sich folgende Schlüsse ziehen: Erstens ist der Alkoholgehalt der Organe nicht etwa durch den Alkoholgehalt des in ihnen enthaltenen Blutes bedingt, sondern der Alkohol ist in den Gewebszellen der Organe selbst enthalten. Wenn man die absoluten Zahlen für den im Blut und z. B. in den Muskeln enthaltenen Alkohol berechnet, so findet man, daß in den letzteren doppelt so viel Alkohol enthalten ist als im Blute.[1])

Zweitens ist der Alkoholgehalt der einzelnen Organe nicht gleich, wenn die geringen Differenzen nicht als innerhalb der Fehlergrenzen liegend zu vernachlässigen sind, und zwar enthalten Gehirn und Nieren am meisten, die Leber am wenigsten Alkohol. Alle diese Untersuchungen geben aber über die Alkoholmenge, welche innerhalb einer bestimmten Zeit oxydiert worden ist, keinen direkten Aufschluß. Man kann sie nur aus den Analysen der einzelnen Organe berechnen, wobei man voraussetzen muß, daß das nicht analysierte Gewebe einen mittleren Alkoholgehalt habe. Daß die auf solcher Basis gewonnenen Resultate wenig Zutrauen verdienen, ist klar.

---

[1]) Rosenfeld, Der Einfluß des Alkohols auf den Organismus, Wiesbaden 1901, S. 77.

Deswegen verzichtete ich in der zuerst angestellten Versuchsreihe auf die Feststellung der Differenz des Alkoholgehalts der einzelnen Organe und untersuchte nur den wesentlichsten Punkt, wieviel Alkohol unverbrannt im Tierkörper enthalten ist. Zu diesem Zwecke wurde der ganze Körper des Tieres nach Entfernung des Magendarmtraktus der Analyse unterworfen. Ich benutzte zu diesem Zwecke Ratten, einerseits weil ich glaubte, daß diese Tiere wegen ihrer Kleinheit und ihres infolgedessen regeren Stoffwechsels etwaige Stoffwechseländerungen deutlicher hervortreten lassen werden als größere Tiere mit ihrem relativ trägen Stoffwechsel; andererseits aus technischen Gründen, weil sich die Analyse des ganzen Tierkörpers bei den kleinen Ratten relativ einfach gestaltet.

Die Gewöhnung der Ratten wurde in der Weise erreicht, daß sie neben ihrer gewöhnlichen Kost, die aus Milch, Brot und Mohrrüben bestand, mit der Schlundsonde 3 Wochen lang Alkohol in steigenden Dosen erhielten, und zwar immer 5 Tage lang je 0,2, 0,3, 0,4 und 0,5 ccm Alkohol in 20%, 30%, 40% resp. 50% Lösung, so daß jede Ratte im Laufe der Gewöhnungszeit 7 ccm Alkohol erhielt. Der Effekt dieser Behandlung mit allmählich steigenden Alkoholgaben war deutlich. Wenn auch keine Giftfestigkeit in dem Sinne, daß die Tiere hoch toxische Dosen reaktionslos vertrugen, erreicht wurde — dazu war offenbar die Zeit der Gewöhnung zu kurz —, so zeigten die Tiere die Symptone der Trunkenheit bedeutend weniger als nicht gewöhnten Tiere bei gleichen Alkoholgaben.

Zu dem eigentlichen Versuche erhielt jede Ratte, nachdem sie in den letzten 12 Stunden gehungert hatte, und die Alkoholtiere außerdem 48 Stunden lang abstinent gehalten worden waren, ohne Berücksichtigung ihres Körpergewichts 420 cmm Alkohol in ca. 40% Lösung mittels einer Pravazspritze in den Magen gespritzt. Diese Methode der Dosierung ist, wenn man eine gute Spritze und eine möglichst kurze und starre Magensonde mit kleinem Fenster verwendet, sehr genau. Es wurde durch mehrfache Analysen festgestellt, daß die aus der Sonde ausgespritzte Menge konstant ist; 4 Versuche ergaben 423 cmm, 418 cmm, 419 resp. 421 cmm, im Mittel 420 cmm.

Der Magen einer mittelgroßen Ratte wird durch die Einspritzung von 1 ccm Flüssigkeit nicht übermäßig gedehnt,

besonders wenn er vorher ziemlich leer ist wie bei meinen Versuchen. In einen solchen Magen lassen sich 5 bis 6 ccm einspritzen, ohne daß er platzt.

Eine bestimmte Anzahl von Stunden nach der Darreichung des Alkohols wurde die Ratte durch Eröffnung der Carotiden verblutet, und zwar so, daß das Blut direkt in den Destillationskolben floß. Darauf wurde der gesamte Magendarmtraktus aus der Ratte herausgenommen, der Rest des Tierkörpers mit Schere und Wiegemesser zu einem groben Brei zerkleinert und mit dem gleichen Volumen Wasser versetzt in den Destillationskolben, in welchem sich schon das Blut befand, getan. Der Magendarmkanal wurde nun in derselben Weise zerkleinert und unter Zusatz der gleichen Menge Wasser in einem anderen Kolben der Destillation unterworfen.[1]) Den Inhalt aus dem Magendarmkanal zu isolieren, um ihn allein analysieren zu können, hätte zuviel Zeit erfordert, so daß der Fehler durch Alkoholverdunstung ungleich größer geworden wäre als die kleine Ungenauigkeit bei dem geschilderten Verfahren. Um Zeit zu sparen, wurde das Tier nur einmal, und zwar vor Beginn der Analyse lebend gewogen. Für den Magendarmkanal wurde ein mittlerer Wert von 5 g in Rechnung gesetzt, der Rest stellte das Gewicht des analysierten Tierkörpers vor. Daß diese Vereinfachung erlaubt ist, ergab sich aus der Tatsache, daß das Gewicht der Magendarmkanäle der einzelnen Tiere nur wenig variierte. So konnte die ganze Prodezur vom Verbluten des Tieres bis zum Ingangsetzen der Destillation in 5 bis 6 Minuten erledigt werden, einer Zeit, in der von dem Alkohol kaum merkliche Mengen verdunstet sein konnten. Zu den nun folgenden Tabellen ist noch zu bemerken, daß die Werte für den ausgeschiedenen Alkohol aus den früher angestellten Versuchen berechnet wurden.

---

[1]) Um zu zeigen, daß bei der Destillation wirklich aller Alkohol aus dem Rattenkörper ausgetrieben wird, wurde folgender Kontrollversuch angestellt: Nach beendeter Destillation wurde der Inhalt des Destillationskolbens mit Wasser wieder auf das ursprüngliche Volumen aufgefüllt und von neuem abdestilliert, und zwar diesmal die Hälfte des Gesamtvolumens. Das Destillat wies immer nur Spuren von Alkohol auf. Ein gleicher Versuch wurde mit dem Magendarmkanal der Ratten angestellt.

Nicht gewöhnte Ratten.

Ratte Nr.	Lebend-Gewicht der Ratte in g	Analyse nach	Gewicht d. Körpers ohne Magen-Darm-Kanal	Alkohol in cmm: im Körper	im Magen-Darmkanal	als ausgeschieden berechnet	Summa	Oxydierter Alkohol	100 g Tier haben: verbrannt	im Mittel	Mittel des von Stunde zu Stunde verbr. Alkohols
XI	90	5 Min.	85	12	381	—	391	29	—	—	—
XII	105	„	100	20	382	—	402	18	—		
XIII	85	2 Std.	80	140	204	26	370	50	63	72	36
XIV	80	„	75	127	208	24	359	61	81		
XV	85	4 Std.	80	80	172	40	292	128	160	153	41
XVI	65	„	60	52	251	30	333	87	145		
XVII	80	6 Std.	75	25	174	41	240	180	240	256	52
XVIII	70	„	65	17	185	36	238	182	272		
XIX	85	8 Std.	80	25	56	40	127	293	366	354	49
XX	90	„	85	27	53	49	129	291	342		
XXI	80	10 Std.	75	14	31	43	88	332	443	445	46
XXII	80	„	75	16	20	43	79	335	447		
XXIII	70	12 Std.	65	4	8	38	50	370	569	546	51
XXIV	75	„	70	8	6	40	54	366	523		
XXV	85	14 Std.	80	3	—	—	—	—	—	—	—
XXVI	70	„	65	3	—	—	—	—	—		

Gewöhnte Ratten.

Ratte Nr.	Lebend-Gewicht der Ratte in g	Analyse nach	Gewicht d. Körpers ohne Magen-Darm-Kanal	Alkohol in cmm: im Körper	im Magen-Darmkanal	als ausgeschieden berechnet	Summa	Oxydierter Alkohol	100 g Tier haben: verbrannt	im Mittel	Mittel des von Stunde zu Stunde verbr. Alkohols
XXVII	70	5 Min.	65	7	398	—	405	15	—	—	—
XXVIII	85	„	80	9	406	—	415	5	—		
XXIX	75	2 Std.	70	77	271	22	370	50	71	69	35
XXX	85	„	80	92	248	26	366	54	67		
XXXI	75	4 Std.	70	64	200	35	299	121	173	191	61
XXXII	70	„	65	73	178	33	284	136	209		
XXXIII	65	6 Std.	60	25	130	34	189	231	385	388	99
XXXIV	70	„	65	22	107	37	166	254	391		
XXXV	75	8 Std.	70	6	13	39	58	362	517	509	60
XXXVI	80	„	75	8	9	42	59	361	481		
XXXVII	75	10 Std.	70	3	Spuren	—	—	—	—	—	—
XXXVIII	65	„	60	3	„	—	—	—	—		
XXXIX	80	12 Std.	75	4	„	—	—	—	—	—	—
XL	70	„	65	3	„	—	—	—	—		

Übersichtstabelle.

Analyse nach	100 g Tier haben im Mittel verbrannt	
	Nicht gewöhnt	Gewöhnt
2 Stunden	72	69
4 „	153	191
6 „	256	388
8 „	354	509
10 „	445	—
12 „	546	—
14 „	—	—

Es ergibt sich aus diesen Tabellen, daß die gewöhnten Tiere nur 8 Stunden brauchen, um den Alkohol bis auf ein Minimum aus ihrem Körper verschwinden zu lassen, während die nicht gewöhnten zur Erzielung desselben Effektes 12 Stunden brauchen. Die gewöhnten Tiere können also den Alkohol in zwei Drittel der Zeit oxydieren, welche nicht gewöhnte Tiere dazu brauchen. Diese um ca. 30% schnellere Oxydation stellt schon eine bedeutende Zahl vor; dabei ist außerdem zu berücksichtigen, daß der bei meinen Ratten erreichte Grad der Gewöhnung als ein mäßiger bezeichnet werden muß: es ist wahrscheinlich, daß Tiere, die monatelang mit Alkohol vorbehandelt und noch größere Giftmengen vertragen, die in meinen Versuchen gegebene Menge von 5—8 ccm pro Körperkilo in noch viel kürzerer Zeit oxydieren würden.

In der Tatsache der schnelleren Oxydation müssen wir also eine Ursache der Gewöhnung sehen: es ist ja auch ganz verständlich, daß ein kürzerer Kontakt mit dem Gifte die Körperzellen des Organismus weniger schädigt als eine länger dauernde.

Außer der Zeit der Einwirkung des Giftes kommt aber bei der Beurteilung der Größe der durch das Gift hervorgerufenen Schädigung noch ein zweiter Faktor in Betracht: die Konzentration des Giftes in den Geweben. Man wird dabei fordern müssen, daß die Schädigung um so größer ausfällt, je konzentrierter das Gift ist, daß also der Prozentgehalt des Körpers bei dem nicht gewöhnten Tiere höhere Werte aufweist, als beim gewöhnten. Daß dies in der Tat der Fall ist, zeigt die folgende Tabelle und Kurve:

Analyse nach	% Gehalt der Ratten. Nicht gewöhnte Tiere	Mittel	Gewöhnte Tiere	Mittel
ca. 5 Minuten	0,014	0,017	0,011	0,011
ca. 5 „	0,020		0,011	
2 Stunden	0,175	0,172	0,096	0,106
2 „	0,169		0,115	
4 „	0,100	0,094	0,091	0,102
4 „	0,087		0,112	
6 „	0,033	0,030	0,042	0,038
6 „	0,026		0,034	
8 „	0,031	0,032	0,009	0,010
8 „	0,032		0,011	
10 „	0,019	0,020	0,004	0,005
10 „	0,021		0,005	
12 „	0,007	0,009	0,005	0,005
12 „	0,011		0,004	
14 „	0,004	0,004	—	—
14 „	0,004		—	

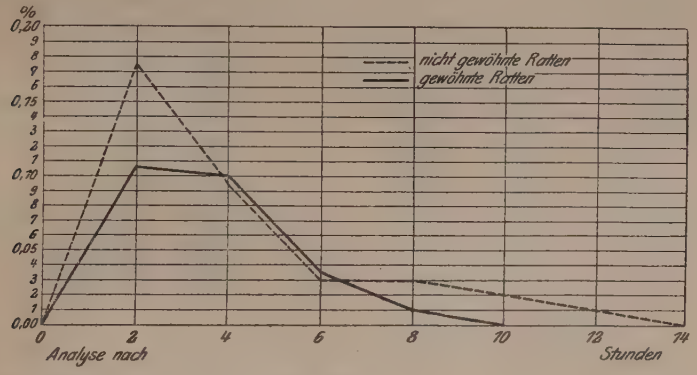

Fig. 2.

Der Alkoholgehalt des nicht gewöhnten Tierkörpers beträgt also 2 Stunden nach dem Beginn der Vergiftung 66 % mehr als der des gewöhnten, steigt also viel steiler an.

Nach Verlauf von 4 Stunden ist er beim nicht gewöhnten und gewöhnten Tiere ungefähr gleich, so daß er beim ersteren steil abfallen muß, während er sich beim letzteren fast auf derselben Höhe hält.

Der Prozentgehalt des Tierkörpers an Alkohol, der sich beim gewöhnten und nicht gewöhnten Tiere so wesentlich

unterscheidet, ist der Effekt des Mißverhältnisses zwischen Resorption und Oxydation. Würde der Alkohol in demselben Maße oxydiert, in welchem es resorbiert wird, so könnte es gar nicht zu einer wesentlichen Anreicherung des Tierkörpers an Alkohol kommen. Je mehr die Resorption die Oxydation überwiegt, desto höher muß der Alkoholgehalt des Tierkörpers steigen. Daher ist es von Interesse, die innerhalb der einzelnen Stunden vom gewöhnten und nicht gewöhnten Tiere resorbierten und oxydierten Alkoholmengen miteinander zu vergleichen, wie es in folgender Tabelle geschieht.

Nr. der Ratte	Analyse nach	Oxydierter Alkohol	100 g Tier haben verbrannt	100 g Tier haben im Mittel	Mittel des von Stunde zu Stunde verbrannten Alkohols	Resorbierter Alkohol	100 g Tier haben resorbiert	100 g Tier haben im Mittel	Mittel des von Stunde zu Stunde resorb. Alkohols
Nicht gewöhnte Tiere.									
XIII	2 Std.	50	63	72	36	216	270	268	134
XIV	„	61	81			212	265		
XV	4 Std.	128	160	153	41	248	310	300	16
XVI	„	87	145			169	281		
XVII	6 Std.	180	240	256	52	246	328	345	23
XVIII	„	182	272			235	361		
XIX	8 Std.	293	366	354	49	364	455	444	50
XX	„	291	342			367	432		
XXI	10 Std.	332	443	445	46	389	518	526	41
XXII	„	335	447			400	533		
XXIII	12 Std.	370	569	446	51	412	634	613	44
XXIV	„	366	523			414	591		
Gewöhnte Tiere.									
XXIX	2 Std.	50	71	69	35	149	213	214	107
XXX	„	54	67			172	215		
XXXI	4 Std.	121	173	191	61	220	314	343	59
XXXII	„	136	209			242	372		
XXXIII	6 Std.	231	385	388	99	290	483	483	70
XXXIV	„	256	391			313	482		
XXXV	8 Std.	362	517	509	60	407	581	565	41
XXXVI	„	361	481			411	549		

Die letzte Reihe in jeder Tabelle läßt sich nicht zur Beurteilung der Resorptions- resp. Oxydationsfähigkeit des Organismus verwerten, da in dem letzten Zeitabschnitt nur so viel Alkohol resorbiert resp. oxydiert werden kann, als vor-

handen ist. Wenn wir also unter Vernachlässigung der letzten Zahlen jeder Reihe die pro Stunde vom gewöhntem und nicht gewöhntem Organismus oxydierten Alkoholmengen miteinander vergleichen, so zeigt sich, daß, während dieselben beim nicht gewöhnten im Laufe der Vergiftung sich ungefähr gleich bleiben, sie beim gewöhnten immer größer werden, um zuletzt fast das Doppelte der vom nicht gewöhnten Tier pro Stunde oxydierten Menge zu betragen. Die schnellere Oxydation, welche die gewöhnten Tiere vor den nicht gewöhnten auszeichnet, verteilt sich also nicht gleichmäßig auf die ganze Zeit der Vergiftung, sondern entwickelt sich erst während derselben. Die Verhältnisse der Resorption unterscheiden sich beim gewöhnten und nicht gewöhnten Tiere in zweierlei Hinsicht. Erstens resorbiert das nicht gewöhnte Tier innerhalb der ersten beiden Stunden ca. 20 % mehr als das gewöhnte, so daß, da die während diese Zeit oxydierten Mengen ungefähr gleich sind, der Alkoholgehalt des nicht gewöhnten Tieres viel steiler und höher steigen muß als der des gewöhnten. Zweitens findet während der folgenden 4 Stunden beim nicht gewöhnten Tiere eine starke Herabsetzung, ja ein fast völliger Stillstand der Resorption statt: Die pro Stunde resorbierte Menge sinkt auf $^1/_6$—$^1/_7$ gegen die erste Zeit. Daraus erklärt sich einmal das verhältnismäßig rasche Absinken des hohen Alkoholgehaltes der nicht gewöhnten Tiere, und dann die Tatsache, daß sich die Oxydation des Alkohols beim nicht gewöhnten Tiere länger hinzieht als beim gewöhnten.

Nachdem ich auf diese Weise den Grundunterschied im Verhalten der Oxydation und des Alkoholprozentgehaltes des Tierkörpers bei der gewöhnten und nicht gewöhnten Ratte studiert hatte, ging ich dazu über, zu untersuchen, ob sich Unterschiede im Alkoholgehalt der einzelnen Organe finden ließen. Da hierzu Ratten wegen der Kleinheit ihrer Organe nicht geeignet sind, so benutzte ich Kaninchen.

Die Gewöhnung der Kaninchen an Alkohol nahm 26 Tage in Anspruch, und zwar erhielten die Tiere 5 Tage lang pro die je 2, 3, 4 resp. 5 ccm pro Körperkilo in 20 bis 30 % Lösung und 3 Tage lang pro die je 6 und 7 ccm in 40 % Lösung, so daß also jedes Kaninchen im ganzen 109 ccm Alkohol pro Körperkilo erhielt. Die höheren Dosen wurden auf 2 Portionen am Tage verteilt. Die Applikation geschah mittels Schlundsonde.

Der Grad der erreichten Gewöhnung war ziemlich beträchtlich. Bei der Vergiftung mit 5 ccm pro Körperkilo verfielen die nicht gewöhnten Tiere auf mehrere Stunden in einen tief komatösen Zustand, während die gewöhnten nur ein mäßiges Exzitationsstadium zeigten.

Die Untersuchung unvergifteter Kaninchen auf den Alkoholgehalt ihrer Organe, die Seite 32 ausführlich geschildert ist, ergab, daß derselbe so gering ist, daß er vernachlässigt werden kann.

Zu dem eigentlichen Versuche erhielten die Kaninchen nach 12stündigem Hunger — die gewöhnten, nachdem sie in den letzten 48 Stunden abstinent gehalten waren — 5 ccm Alkohol pro Körperkilo in 30% Lösung quantitativ in den Magen gespritzt.

Zunächst wurde je ein gewöhntes und ein nicht gewöhntes Tier zur Blutuntersuchung benutzt. Den Tieren wurde von Stunde zu Stunde — später alle 2 Stunden — 3 bis 5 ccm Blut aus der Carotis entnommen und in der gewohnten Weise auf seinen Alkoholgehalt untersucht. Das Blut enthielt:

	Beim nicht gewöhnten Tier (Gewicht 3700 g)	Beim gewöhnten Tier (Gewicht 3500 g)
Nach 1 Stunde	0,508%	0,282
„ 2 Stunden	0,494%	0,360
„ 3 „	0,398%	0,372
„ 4 „	0,380%	0,318
„ 6 „	0,248%	0,238
„ 8 „	0,204%	0,142
„ 10 „	0,168%	0,010
„ 12 „	0,044%	—
„ 14 „	0,016%	—

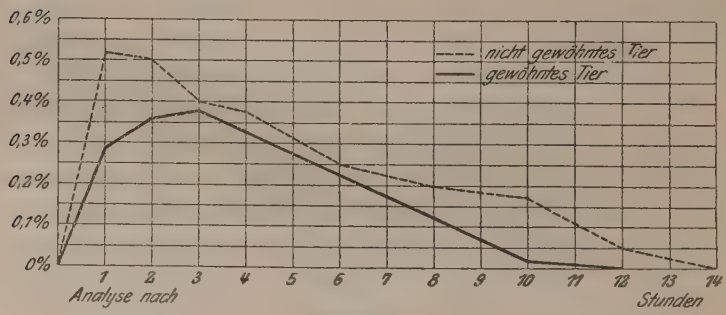

Fig. 3.

Wir sehen deutlich die Übereinstimmung mit dem Verhalten des Alkoholgehalts des Rattenkörpers. Das Blut der gewöhnten Kaninchen braucht, um alkoholfrei zu werden, nur $^2/_3$ der Zeit, welche die nicht gewöhnten Tiere dazu brauchen. Der Prozentgehalt erreicht beim nicht gewöhnten Tiere höhere Werte als beim gewöhnten, und zwar steigt er bei letzterem innerhalb einer Stunde steil bis zum höchsten Punkte auf, während er beim gewöhnten langsam ansteigt. Die Tatsache der plötzlichen Überschwemmung und Stauung des Giftes im Blute des nicht gewöhnten Kaninchens kommt in der folgenden graphischen Darstellung deutlich zum Ausdruck.

In einer zweiten Untersuchungsreihe wurde der Alkoholgehalt einiger Organe gewöhnter und nicht gewöhnter Kaninchen n verschiedenen Zeitintervallen nach Einbringung des Alkohols untersucht, und zwar wurden Blut, Leber, Nieren, Herz, Muskel und Gehirn analysiert. Die Tiere wurden durch Verbluten aus der Carotis getötet, das Blut in einem Meßzylinder aufgefangen, die genannten Organe möglichst schnell gewogen und mit Wiegemesser und Schere zu einem groben Brei zerkleinert. Sie wurden darauf unter Zusatz des gleichen Volumens Wasser der Analyse unterworfen. Von Gehirn, Nieren und Herz wurden die ganzen Organe abzüglich geringer Mengen analysiert; von der Muskulatur ein ca. 10 g schweres Stück aus den Bauchdecken, von der Leber und dem Blute eine größere Menge. Das Gewicht der ganzen Leber wurde ebenfalls festgestellt, für die Gesamtblutmenge wurde $^1/_{19}$ des Körpergewichts in Rechnung gesetzt. Die Entnahme der Muskulatur aus den Bauchdecken erfolgte immer vor Eröffnung der Bauchhöhle, so daß ein direkter Übergang von Alkohol aus dem Magendarmkanal in die Muskulatur ausgeschlossen erscheint.[1]) Die ganze Prozedur vom Tode des Kaninchens bis zum Beginn der Destillation dauerte ca. 20 Minuten. Die Reihenfolge der Behandlung der einzelnen Organe war bei den ersten Bestimmungen willkürlich, bei allen andern aber derart, daß die Organe, welche voraussichtlich den größten Alkoholgehalt haben würden, zuletzt analysiert wurden, so daß die in Wirklichkeit bestehende Differenz zwischen dem

[1]) Kontrollversuche, wie sie S. 36, Anm. 1 geschildert sind, wurden auch mit einzelnen Organen der Kaninchen angestellt, stets mit dem gleichen negativen Ausfall.

Alkoholgehalt der einzelnen Organe noch etwas größer, keinesfalls aber kleiner ist, als sie sich in den gefundenen Werten ausdrückt.

Kaninchen Nr. I. 1606 g Nicht gewöhnt.

Erhält 8,0 ccm Alkohol — Analyse nach 4 Stunden

Organ	Gewicht	Gewicht der analysierten Menge	Alkoholgehalt der analysierten Menge	Alkoholgehalt des Organs	%-Gehalt des Organs
Blut	84,0 ccm	54 ccm	181,1 cmm	282,8 mm	0,348
Leber	58,0 g	50,4 g	Analyse	mißlungen	
Herz	4,3 „	4,3 „	12,8 cmm	12,8 mm	0,341
Nieren	10,5 „	10,5 „	35,8 „	35,8 „	0,305
Gehirn	10,0 „	10,0 „	30,9 „	30,9 „	0,309
Muskel	Keine	Analyse			

Kaninchen Nr. II. 1780 g Gewöhnt.

Erhält 8,9 ccm Alkohol — Analyse nach 8 Stunden

Organ	Gewicht in g	Gewicht der analysierten Menge	Alkoholgehalt der analysierten Menge	Alk. Menge des Organs in cmm	%-Gehalt des Organs
Blut	93,2	40,0 ccm	68,1 cmm	158,7	0,170
Leber	64,0	41,1 g	28,5 „	46,1	0,069
Herz	3,9	3,9 „	2,6 „	2,6	0,066
Nieren	8,9	7,9 „	10,2 „	11,5	0,129
Gehirn	9,7	9,7 „	8,8 „	9,7	0,090
Muskel	—	11,0 „	12,6 „		0,114

Kaninchen Nr. III. 1900 g Nicht gewöhnt.

Erhält 9,5 ccm Alkohol — Analyse nach 4 Stunden

Organ	Gewicht in g	Gewicht der analysierten Menge	Alkoholgehalt der analysierten Menge	Alk. Menge des Organs in cmm	%-Gehalt des Organs
Blut	100,0	45,0 ccm	167,7 cmm	372,6	0,373
Leber	53,9	42,0 g	131,4 „	168,6	0,313
Herz	4,8	4,8 „	16,7 „	16,7	0,348
Nieren	11,9	11,9 „	43,8 „	43,8	0,369
Gehirn	9,4	9,4 „	32,5 „	32,5	0,346
Muskel	—	13,6 „	49,5 „	—	0,363

Kaninchen Nr. V. 1740 g Gewöhnt.

Erhält 8,7 ccm Alkohol — Analyse nach 12 Stunden					
Organ	Gewicht in g	Gewicht der analysierten Menge	Alkoholgehalt	Alk. Menge des Organs in cmm	%-Gehalt des Organs
Blut	91,1	50,0 ccm	1,2 cmm	2,3	0,002
Leber	63,0	49,0 g	0,9 „	1,2	0,002
Herz	3,9	3,9 „	0,0 „	0,0	0,0
Nieren	9,1	9,1 „	0,2 „	0,2	0,002
Gehirn	6,9	6,9 „	0,0 „	0,0	0,0
Muskel	—	10,7 „	0,2 „	0,2	0,002

Kaninchen Nr. VI. 1310 g Gewöhnt.

Erhält 6,5 ccm Alkohol — Analyse nach 4 Stunden					
Organ	Gewicht in g	Gewicht der analysierten Menge	Alkoholgehalt	Alk. Menge des Organs in cmm	%-Gehalt des Organs
Blut	68,9	40,0 ccm	121,2 cmm	208,8	0,303
Leber	50,2	45,0 g	90,7 „	100,9	0,202
Herz	2,9	2,9 „	6,2 „	6,2	0,214
Nieren	8,1	6,3 „	17,7 „	22,8	0,281
Gehirn	8,2	8,2 „	19,5 „	19,5	0,238
Muskel		9,0 „	23,0 „	—	0,256

Kaninchen Nr. VIII. 1750 g Gewöhnt.

Erhält 8 ccm Alkohol — Analyse nach 8 Stunden					
Organ	Gewicht in g	Gewicht der analysierten Menge	Alkoholgehalt	Alk. Menge des Organs in cmm	%-Gehalt des Organs
Blut	91,6	60,0 ccm	96,0 cmm	146,6	0,160
Leber	61,9	50,1 g	29,6 „	36,7	0,059
Herz	4,0	3,2 „	2,7 „	2,7	0,083
Nieren	10,4	9,6 „	11,5 „	12,4	0,119
Gehirn	10,1	10,1 „	11,1 „	11,1	0,109
Muskel	—	9,0 „	12,6 „	—	0,122

Kaninchen Nr. IX. 1900 g Gewöhnt.

Erhält 9,5 ccm Alkohol — Analyse nach 4 Stunden					
Organ	Gewicht in g	Gewicht der analysierten Menge	Alkoholgehalt der analysierten Menge	Alk. Menge des Organs in cmm	%-Gehalt des Organs
Blut	100,0	63,0 ccm	195,3 cmm	310,0	0,310
Leber	58,0	52,0 g	100,0 „	111,5	0,192
Herz	4,5	3,0 „	6,6 „	9,9	0,221
Nieren	11,6	9,5 „	27,2 „	33,2	0,286
Gehirn	9,0	8,4 „	21,2 „	22,6	0,252
Muskel	—	8,6 „	22,5 „	—	0,261

Kaninchen Nr. X. 1500 g Nicht gewöhnt.

Erhält 7,5 ccm Alkohol — Analyse nach 16 Stunden					
Organ	Gewicht in g	Gewicht der analysierten Menge	Alkoholgehalt der analysierten Menge	Alk. Menge des Organs in cmm	%-Gehalt des Organs
Blut	63,2	50,0 ccm	1,2 cmm	1,5	0,002
Leber	58,6	58,6 g	0,9 „	0,9	0,002
Herz	3,2	3,2 „	0 „	0	0,0
Nieren	9,3	9,3 „	0,1 „	0,1	0,001
Gehirn	7,4	7,4 „	0,1 „	0,1	0,001
Muskel	—	13,6 „	0,4 „	—	0,003

Kaninchen XI. 1640 g Nicht gewöhnt.

Erhält 8,2 cmm Alkohol — Analyse nach 12 Stunden					
Organ	Gewicht in g	Gewicht der analysierten Menge	Alkoholgehalt der analysierten Menge	Alk. Menge des Organs in cmm	%-Gehalt des Organs
Blut	56,0	48,0 ccm	34,5 cmm	86,4	0,072
Leber	67,5	67,5 g	16,8 „	16,8	0,025
Herz	3,8	3,8 „	2,7 „	2,7	0,071
Nieren	9,6	9,6 „	8,2 „	8,2	0,085
Gehirn	7,7	7,7 „	5,3 „	5,3	0,068
Muskel	—	10,3 „	5,8 „	—	0,056

Kaninchen Nr. XII. 270 g Nicht gewöhnt.

Erhält 10,3 cmm Alkohol — Analyse nach 8 Stunden

Organ	Gewicht in g	Gewicht der analysierten Menge	Alkoholgehalt der analysierten Menge	Alk. Menge des Organs in cmm	%-Gehalt des Organs
Blut	109,0	50,0 ccm	127,8 cmm	278,8	0,256
Leber	71,9	49,9 g	90,2 „	135,9	0,189
Herz	4,4	4,4 „	10,9 „	10,9	0,249
Nieren	11,1	11,1 „	25,4 „	25,4	0,227
Gehirn	9,2	9,2 „	21,2 „	21,2	0,230
Muskel	—	11,7 „	24,3 „	—	0,207

Kaninchen Nr. XIII. 1600 g Nicht gewöhnt.

Erhält 8,0 ccm Alkohol — Analyse nach 8 Stunden

Organ	Gewicht in g	Gewicht der analysierten Menge	Alkoholgehalt der analysierten Menge	Alk. Menge des Organs in cmm	%-Gehalt des Organs
Blut	84,2	50,0 ccm	140,9 cmm	237,2	0,282
Leber	59,0	47,0 g	98,7 „	123,8	0,210
Herz	3,5	3,5 „	7,3 „	7,3	0,208
Nieren	9,2	9,2 „	25,9 „	25,9	0,281
Gehirn	8,3	8,3 „	22,1 „	22,1	0,266
Muskel	—	9,9 „	26,9 „	—	0,272

Kaninchen Nr. XIV. 2010 g Nicht gewöhnt.

Erhält 10,0 ccm Alkohol — Analyse nach 16 Stunden

Organ	Gewicht in g	Gewicht der analysierten Menge	Alkoholgehalt der analysierten Menge	Alk. Menge des Organs in cmm	%-Gehalt des Organs
Blut	105,8	55,0 ccm	1,3 cmm	2,5	0,002
Leber	69,0	69,0 g	1,3 „	1,3	0,002
Herz	4,8	4,8 „	0,0 „	0,0	0,0
Nieren	10,9	10,9 „	0,0 „	0,0	0,0
Gehirn	7,8	7,8 „	0,1 „	0,1	0,001
Muskel	—	8,9 „	0,2 „	0,0	0,002

Zunächst sehen wir in dieser Versuchsreihe die von Gréhaut festgestellte Tatsache bestätigt, daß der Alkohol in den Gewebszellen selbst enthalten sein muß, nicht daß der Alkoholgehalt der einzelnen Organe durch den Alkoholgehalt des in ihnen enthaltenen Blutes bedingt ist: Denn die Gesamtmenge des im Blute enthaltenen Alkohols wäre dazu viel zu gering. So enthält das gesamte Blut durchschnittlich nur doppelt so viel Alkohol als die Leber. Im ganzen Körper ist — selbst wenn man für die Berechnung seines Alkoholgehaltes die niedrigste Prozentzahl zugrunde legt — ungefähr 16 mal mehr Alkohol enthalten als im Blute. Darin stimmen gewöhnte und nicht gewöhnte Tiere überein.

Wenn wir nun den Prozentgehalt der einzelnen Organe miteinander vergleichen, wie es in folgender Tabelle und graphischen Darstellung geschieht, so zeigen sich bedeutende Differenzen zwischen dem gewöhnten und nicht gewöhnten Tiere.

Organe	Analyse nach						
	4 Stunden[1])	8 Stunden[1])	12 Stunden	16 Stunden[1])	4 Stunden[1])	8 Stunden[1])	12 Stunden
	Nicht gewöhnte Tiere				Gewöhnte Tiere		
Blut	0,373	0,269	0,072	0,002	0,307	0,165	0,002
Leber . . .	0,313	0,200	0,025	0,002	0,197	0,064	0,002
Herz . . .	0,348	0,229	0,071	0	0,218	0,075	0
Nieren . . .	0,369	0,254	0,085	0,001	0,283	0,124	0,002
Gehirn . .	0,346	0,248	0,068	0,001	0,245	0,100	0
Muskel . .	0,363	0,240	0,056	0,003	0,259	0,118	0,002

Bei allen Tieren überwiegt der Alkoholprozentgehalt des Blutes den der übrigen Organe;[2]) aber bei den gewöhnten Tieren viel mehr als bei den nicht gewöhnten. Wenn man den Prozentgehalt des Blutes mit dem des größten Gewebes, welches analysiert wurde, den Muskeln, vergleicht, so findet man, daß das Blut

nach	4	8	12 Stunden
beim nicht gewöhnten	0,010%	0,029%	0,16%
beim gewöhnten Tier	0,048%	0,047%	mehr Alkohol

enthält als die Muskulatur.

[1]) Mittel aus zwei Versuchen.

[2]) Ein Zeitpunkt, in dem das Blut weniger Alkohol enthält als die Gewebe, existiert nach diesen Analysen nicht; es besteht jedoch die Möglichkeit, daß er in die Zeit zwischen zwei Analysen fällt.

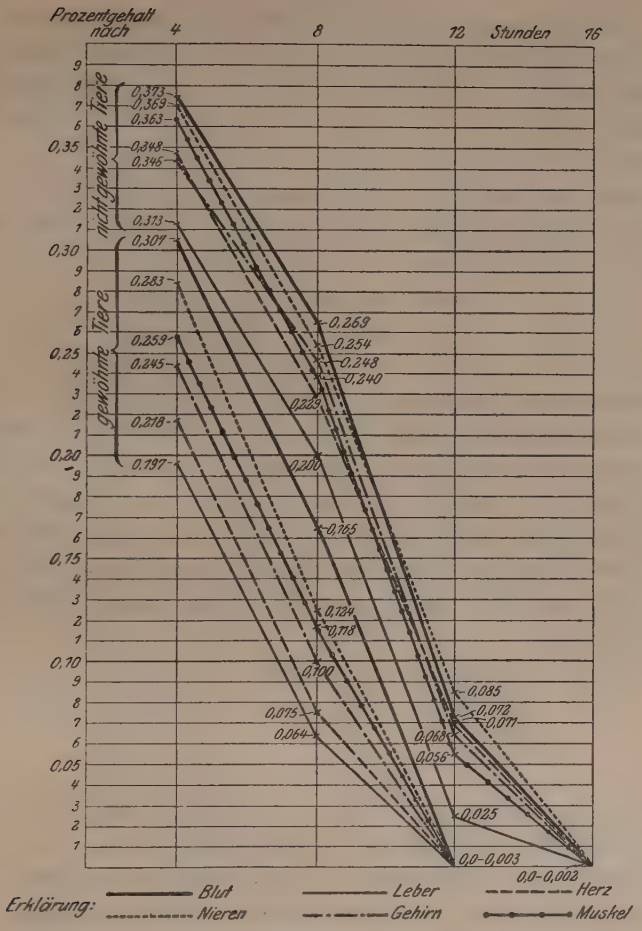

Fig. 4.

Diese Tatsache kann man sich dadurch erklären, daß beim gewöhnten Tier die Verbrennung in den Geweben intensiver vor sich geht als beim nicht gewöhnten. Bei ersterem kann daher der Nachschub des Alkohols aus dem Blute nicht schnell genug erfolgen, d. h. die Differenz zwischen dem Alkoholgehalt des Blutes und dem der Gewebe wird größer.[1])

[1]) Eine zweite Möglichkeit wäre die, daß die Organe des Tierkörpers durch die Gewöhnung die Fähigkeit erhalten, dem Gifte den Eintritt in ihre Zellen vom Blut aus zu verwehren. Da man aber annehmen muß, daß die Verbrennung des Alkohols in den Geweben selbst, nicht im Blute

Der Alkoholgehalt der einzelnen Organe ist nun bei demselben Tiere nicht gleich. Beim nicht gewöhnten Tiere enthalten Muskeln, Gehirn, Herz und Nieren ungefähr gleich viel Alkohol, doch immer so, daß die letzteren etwas mehr enthalten als die übrigen Organe.

Dagegen enthält die Leber immer weniger Alkohol. Wenn man das Mittel aus dem Alkoholgehalt der ersten vier Organe nimmt, so enthält die Leber:

nach	4	Stunden	0,044 %
„	8	„	0,043 %
„	12	„	0,045 %

weniger Alkohol als diese.

Beim gewöhnten Tiere sind die Unterschiede in dem Alkoholgehalt der einzelnen Organe noch viel ausgeprägter. Wenn man als Norm für den Alkoholgehalt des gesamten Körpers den der Muskulatur hinstellt, so enthalten die Nieren mehr, das Gehirn weniger, ganz bedeutend weniger Leber und Herz. Diese Unterschiede zeigt folgende Tabelle sehr deutlich. Es enthalten:

	nach 4	8 Stunden
Leber	— 0,062	— 0,054 %
Herz	— 0,041	— 0,043 %
Gehirn	— 0,014	— 0,018 %
Nieren	+ 0,024	+ 0,006 %

Alkohol mehr oder weniger als die Muskulatur.

Unter der Voraussetzung, daß alle Gewebe gleich viel Alkohol aufnehmen, muß man zu dem Schlusse kommen, daß in den Organen, die den geringsten Alkoholgehalt aufweisen, die Verbrennung am intensivsten vor sich geht. Also: Die Verbrennung des Alkohols im nicht gewöhnten Organismus geschieht am stärksten in der Leber, in den andern Organen ziemlich gleichmäßig stark; beim gewöhnten Tiere treten die Unterschiede in der Verbrennungsintensität zwischen den einzelnen Organen viel stärker hervor; die Verbrennung findet am stärksten wiederum in der Leber statt, fast ebenso stark im Herzmuskel, weniger im Gehirn, noch weniger in den übrigen Organen.

---

vor sich geht und also der Alkohol beim gewöhnten Tiere in erhöhtem Maße in diese eindringen muß, um in erhöhtem Maße verbrannt zu werden, so hat diese zweite Hypothese gar keine Wahrscheinlichkeit für sich.

An der Oxydation des Alkohols beteiligen sich in gleicher Weise beim nicht gewöhnten wie beim gewöhnten Tiere am wenigsten die Nieren: sie funktionieren im wesentlichen als Ausscheidungsorgane.

Daß wirklich alle Gewebe gleich viel Alkohol aufnehmen, wie im vorhergehenden vorausgesetzt ist, ist nicht bewiesen; es spricht jedoch eine außerordentlich große Wahrscheinlichkeit für diese Annahme. Die entgegengesetzte Annahme, nämlich daß einzelne Organe — insbesondere kommt die Leber in Betracht — weniger Alkohol aufnehmen als die andern, ist im höchsten Grade unwahrscheinlich; alle unsere Erfahrungen und Anschauungen sprechen dagegen. Im Gegenteil könnte man annehmen, daß die Leber mehr Alkohol aufnimmt als die andern Organe, weil sie ja in erster Linie dem vom Darm kommenden Gifte ausgesetzt ist. In diesem Falle würde der Unterschied in der Verbrennungsintensität noch größer sein, als er in den oben angeführten Zahlen zum Ausdruck kommt.

Es ist interessant, daß die pathologisch-anatomischen Veränderungen, welche man dem Alkohol zur Last legt, gerade in dem Organ, welches den Alkohol am intensivsten verbrennt, am ausgesprochensten zu sein pflegen.[1])

Zusammenfassung.

Wenn man das Schicksal des Alkohols im Organismus des an Alkohol nicht gewöhnten und des gewöhnten Tieres vergleicht, so ergibt sich folgendes:

1. Gewöhnte und nicht gewöhnte Tiere scheiden die gleiche Menge Alkohol durch die Nieren, die Lunge, die Haut aus. Der Kot ist bei beiden alkoholfrei.

2. Gewöhnte und nicht gewöhnte Tiere scheiden gleich viel an Glykuronsäure gebundenen Alkohol im Harn aus. Die an Schwefelsäure gebundene Alkoholmenge im Harn scheint mit der Gewöhnung eine Steigerung zu erfahren. Jedoch ist die Menge des auf diese Weise entfernten Alkohols sehr gering.

[1]) Die Lebern erwiesen sich als normal, mikroskopisch fand sich nur wenig Fett und keine Bindegewebsneubildung, die chemische Untersuchung ergab einen ebenfalls geringen Fettgehalt, der zwischen 3,85% und 2,89% schwankte.

3. An Alkohol gewöhnte Tiere verbrennen den Alkohol schneller als nicht gewöhnte — in etwa $^2/_3$ der Zeit, welche die nicht gewöhnten Tiere brauchen.

4. Der Alkoholprozentgehalt des Körpers bei der akuten Alkoholvergiftung erreicht bei den nicht gewöhnten Tieren höhere Werte als bei den gewöhnten — er beträgt etwa 66% mehr.

5. Die Verbrennung des Alkohols findet bei den nicht gewöhnten Tieren wahrscheinlich im wesentlichen in der Leber statt; bei den an Alkohol gewöhnten ebenfalls am stärksten in der Leber, fast ebenso stark im Herzmuskel, weniger intensiv im Gehirn.

Aus den angegebenen Tatsachen kann man den Schluß ziehen, daß die Gewöhnung an Alkohol wenigstens zu einem erheblichen Teile auf einer schnelleren Oxydation des Giftes durch den Organismus beruht.

Zum Schlusse ergreife ich gern die Gelegenheit, Herrn Professor Dr. Rosenfeld, in dessen Laboratorium ich meine Untersuchungen ausgeführt habe, für seine hilfreiche Unterstützung und für die freundliche Überlassung des Arbeitsplatzes meinen Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 30. August 1884 wurde ich, Josef Pringsheim, als Sohn des Kaufmanns Moritz Pringsheim und seiner Ehefrau Doris geb. Eger zu Breslau geboren. Ich bin preußischer Staatsangehöriger und jüdischen Glaubens.

Ich besuchte das königl. König-Wilhelm-Gymnasium zu Breslau, an dem ich am 12. März 1903 das Zeugnis der Reife erlangte.

Darauf wandte ich mich dem Studium der Medizin zu, dem ich mich ohne Unterbrechung zehn Semester widmete, davon neun Semester in Breslau, eines — das Sommersemester 1904 — in Freiburg i. B. Die ärztliche Vorprüfung beendete ich am 29. Juni 1905 in Breslau, die ärztliche Staatsprüfung am 20. Mai 1908.

Im Laufe meines Studiums habe ich die Vorlesungen und Kurse folgender Herren Professoren und Dozenten besucht: Anschütz, Baumgartner, Bonhoeffer, Brefeld, Czerny, Dienst, Filehne, Flügge, Garrè, Gaupp, Groenouw, Hannes, Hasse, Heine, Himstedt, Hinsberg, Hürthle, Jensen, Jochmann, Keibel, Krause, v. Kries, Kükenthal, Küstner, Küttner, Ladenburg, Lesser, Lummer, Meyer, Müller, Neißer, Peter, Ponfick, Reichenbach, Röhmann, Schaefer, Schäffer, Stern, Stich, v. Strümpell, Uhthoff, Wiedersheim, Winckler, Zieler. Allen diesen meinen verehrten Lehrern sage ich hiermit meinen Dank.

Seit dem 1. Juli 1908 bin ich Medizinalpraktikant an der pathologischen Abteilung des städtischen Krankenhauses Friedrichshain in Berlin.